

## The Delphion Integrated View

Get Now: ☒ PDF | [More choices...](#)

Tools: Add to Work File: [Create new Work File](#)

View: [INPADOC](#) | Jump to: [Top](#) | Go to: [Derwent](#)

[Email this to a](#)

**Title: JP09099056A2: MEDICAL TREATMENT DEVICE**

**Derwent Title:** Implantable medical device useful as coronary stents - includes bioactive or active material layer allowing delivery of large amts. of active agent  
[Derwent Record]

**Country:** JP Japan

**Kind:** A

**Inventor:** FEARNOT NEAL E;  
KOZMA THOMAS G;  
RAGHEB ANTHONY O;  
VOORHEES WILLIAM D;

**Assignee:** COOK INC  
[News, Profiles, Stocks and More about this company](#)

**Published / Filed:** 1997-04-15 / 1996-06-07

**Application Number:** JP1996000168218

**IPC Code:** [A61L 31/00](#); [A61B 17/00](#); [A61K 9/00](#); [A61M 37/00](#);

**Priority Number:** 1995-06-07 [US1995000484532](#)

**Abstract:** PROBLEM TO BE SOLVED: To make it possible to release a material acting on the living things into the patient's body while exactly controlling the material by forming a porous material which consists of a porous material layer on the material acting on the living things formed on a structural body and has the thickness and characteristics allowing the control of the release of the material acting on the living things.

SOLUTION: The medical treatment device 10 for injection is composed of the structural body 12 which is formed of a base material 14 introduced into the patient's body, the material 18 acting on the living things formed on at least part of the structural body 12 and the porous material layer 20 arranged on the material 18 acting on the living things. The porous material has the thickness and characteristics to allow the control of the release of the material 18 acting on the living things. The medical treatment device 10 for injection is usable in the various places of the patient, for example, in the esophagus, the trachea, the colon, the bile duct, the urinary tracheal, the vascular system, etc. The reliable distribution of the adequate material acting on the living things during or after the operation is made possible. The rapid closure and/or reconstruction of the blood vessel is prohibited.

COPYRIGHT: (C)1997,JPO

**INPADOC Legal Status:** None [Get Now: Family Legal Status Report](#)

**Designated Country:** BE DE DK ES FR GB IT NL

**Family:** [Show 29 known family members](#)



High  
Reso

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-99056

(43) 公開日 平成9年(1997)4月15日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 L 31/00			A 6 1 L 31/00	Z
A 6 1 B 17/00	3 2 0		A 6 1 B 17/00	3 2 0
A 6 1 K 9/00			A 6 1 K 9/00	F
A 6 1 M 37/00			A 6 1 M 37/00	

審査請求 未請求 請求項の数92 F D (全 26 頁)

(21) 出願番号 特願平8-168218

(22) 出願日 平成8年(1996)6月7日

(31) 優先権主張番号 4 8 4 5 3 2

(32) 優先日 1995年6月7日

(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 591048405

クック インコーポレイティド

COOK INCORPORATED

アメリカ合衆国、47402 インディアナ

ブルーミントン サウス カレー バイク

925

(72) 発明者 ニール イー. フィアノット

アメリカ合衆国 47906 インディアナ

ウエストラフィエット ハミルトン 3051

(74) 代理人 弁理士 桂木 雄二

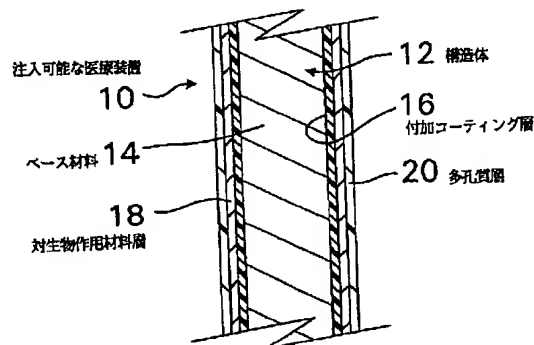
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医療装置

(57) 【要約】

【課題】 薬剤 (対生物作用材料) の劣化を防止する治療方法と装置を提供する。

【解決手段】 本発明によれば、医療装置へ適用 (塗布) された薬剤 (対生物作用材料) の品質劣化は、対生物作用材料を溶剤、触媒、加熱あるいは化学的な手を用いずにポリマーの多孔質層でもってカバーすることにより回避できる。このような生物適合性のあるポリマーは、好ましくは蒸着あるいはプラズマ堆積により形成され、これを重合化する。本発明の一実施例によれば、本発明の医療装置は、患者の体内 (食道、気管、結腸、胆汁管、泌尿器管等) 内に導入するのに適した構造体を有する。この構造体は、ベース材料とこの構造体上の少なくとも一部上に形成された生物適合材料をその構造体の表面の溝、孔、スロット等内に含む、そしてこの対生物作用材料上に少なくとも1つの多孔質層と対生物作用材料のない表面とを有する。この多孔質材料は、ポリマーと対生物作用材料がそこを介して制御しながら放出できるような充分な厚さを有する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 患者の体内に導入されるベース材料(14)からなる構造体(12)と、  
前記構造体の少なくとも一部の上に形成される対生物作用材料(18)と、  
前記対生物作用材料(18)の上に配置される多孔質材料層(20)と、  
からなり、前記多孔質材料は、対生物作用材料の放出を制御することが可能な厚さと特性を有することを特徴とする注入用医療装置(10)。

【請求項2】 前記多孔質材料は、ポリマー製材料で、無触媒モノポリマー蒸気から重合化された1つあるいは複数の多孔質層(20)からなることを特徴とする請求項1の装置。

【請求項3】 前記多孔質材料は、  
ポリアミド(polyamide)、バレリン(parylene)のポリマーまたはその派生物、ポリ(エチレン酸化物)(poly(ethylene oxide))、ポリ(エチレングリコール)(poly(ethylene glycol))、ポリ(ポリエチレン酸化物)(poly(propylene oxide))、シリコンベース(silicone)のポリマー、メタン(methane)のポリマー、テトラフルオロエチレン(tetrafluoroethylene)またはテトラメチルディシロキサン(tetramethyldisiloxane)またはホトポリマー可能なモノマーから得られたポリマーからなるグループから選択された材料であることを特徴とする請求項1の装置。

【請求項4】 前記多孔質層(20)の厚さは、約5,000-250,000オングストロームであることを特徴とする請求項3の装置。

【請求項5】 前記構造体(12)と、対生物作用材料層(18)との間に、コーティング層(16)を有することを特徴とする請求項1の装置。

【請求項6】 前記コーティング層(16)は、前記多孔質層(20)よりも多孔質ではないことを特徴とする請求項5の装置。

【請求項7】 前記多孔質材料は、  
ポリアミド、バレリンのポリマーまたはその派生物、ポリ(エチレン酸化物)、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(ポリエチレン酸化物)、シリコンベースのポリマー、メタンのポリマー、テトラフルオロエチレンまたはテトラメチルディシロキサンまたはビスフェノールAダイグリシドエーテルとアクリル酸またはメタクリル酸のモノマーから得られたホトポリマー可能なポリマーからなるグループから選択された材料であり、  
前記コーティング層(16)の厚さが約50,000-500,000オングストローム厚であることを特徴とする請求項6の装置。

【請求項8】 前記構造体(12)は、脈管ステントであることを特徴とする請求項1の装置。

【請求項9】 前記構造体(12)は、ステント、脈管

あるいは他のグラフト、ステントと組み合わせて用いられる脈管あるいは他のグラフト、心臓バルブ、整形外科用装置、医療装置、注入装置あるいは置換装置あるいはその一部あるいはこれらの装置の一部の少なくとも1つとして構成されることを特徴とする請求項1の装置。

【請求項10】 前記ベース材料(14)は、生物学的適応材料であることを特徴とする請求項1の装置。

【請求項11】 前記構造体(12)のベース材料(14)は、ステンレス(stainless steel)、タンタル(tantalum)、チタン(titanium)、ニチノール(Nitinol)、金、プラチナ、インコネル(inconel)、イリジウム(iridium)、銀、タングステン(tungsten)、あるいは他の生物適応金属あるいはこれらの合金、カーボン、炭素または炭素繊維、セルロースアセテート(cellulose acetate)、セルロースニチレート(cellulose nitrate)、シリコン、ポリエチレン、テラフタレート(teraphtalate)、ポリウレタン、ポリアミド、ポリエステル、ポリオルトエステル(polyorthoester)、ポリアンヒドライド(polyanhydride)、ポリエーテルスルホン(polyether sulfone)、ポリカーボネート(polycarbonate)、ポリプロピレン(polypropylene)、高分子重量ポリエチレン、ポリテトラフルオロエチレン(polytetrafluoroethylene)、あるいは他の生物適合ポリマー材料、あるいはこれらの混合物あるいはコポリマー(copolymer)、ポリラクティック酸(polylactic acid)、ポリグリコリック酸(polyglycolic acid)あるいはそのコポリマー、ポリアンヒドライド(polyanhydride)、ポリカプロラクトン(polycaprolactone)、ポリハイドロキシブチレート(polyhydroxybutyrate)バレーレート(valerate)あるいは他の生物劣化型ポリマー、あるいはこれらの混合物あるいはコポリマー、タンパク質、エクストラセルラマトリックス成分(extracellular matrix component)、コラーゲン、ヒブリンあるいは他のバイオリジック剤、あるいはそれらの混合物の少なくとも1つを含むことを特徴とする請求項10の装置。

【請求項12】 前記対生物作用材料は、ヘパリン(heparin)、共役ヘパリン(covalent heparin)、あるいは他のスロピンインヒビタ(thrombin inhibitor)、ヒルディン(hirudin)、ヒルログ(hirulog)、アルガトロバン(argatroban)、D-フェニルアラニル-L-ポリ-L-アルギニルクロロメチルケトン(D-phenylalanyl-L-poly-L-arginylchloromethyl ketone)、あるいは他のアンチスロンボジェニック剤(antithrombogenic agent)、あるいはそれらの混合物、ウロキナーゼ(urokinase)、ステレプトキナーゼ(streptokinase)、ティッシュプラスミノゲンアクティビエータ(tissueplasminogen activator)、あるいは他のスロンボリティック剤(thrombolytic agent)、あるいはそれらの混合物、ヒブリンリティック剤(fibrinolytic agent)、バソスバズムインヒビタ(vasospasm inhibitor)、カルシウムチャネルブロッカー(calci

um channel blocker), ニトレート(nitrate), ニトリック酸化物(nitric oxide), ニトリック酸化物プロモータ(nitric oxide promoter)あるいは他のバソディレータ(vasodilator), アンティミクロbial剤(antimicrobial agent)あるいは他のアンティバイオティック(antibiotic), アスピリン(aspirin), ティクロピジン(ticlopidine), グリコプロテイン 11b/11a インヒビタ(glycoprotein 11b/11a inhibitor)あるいは他の表面グリコプロテインレセプタ(surface glycoprotein receptors)のインヒビタ, あるいは他のアンチプレイトレット剤(antiplatelet agent), コルキシン(colchicine) 10 あるいは他のアンティミトティック(antimitotic), あるいは他のミクロチューブールインヒビタ(microtubule inhibitor), ディメチルサルフォキシド(DMSO), レティノイド(retinoid)あるいは他のアンチセクレタリー剤(anti secretory agent), シトカラシン(cytochalasin)あるいは他のアクティンインヒビタ(actin inhibitor), あるいはリモデリングインヒビタ(remodeling inhibitor), デオキシリボヌクレック酸(deoxyribonucleic acid), アンティセンスヌクレオチド(antisense nucleotide) 20 あるいは他のモリキュラジェネティックインタベーション剤(agent for molecular genetic intervention), メトトレキサ(methotrexate)あるいは他のアンティメタボライト(antimetabolite)あるいはアンチプロリファラティブ剤(antiproliferative agent), タモキシフェンシトレート(tamoxifen citrate), タクスノール(taxol) (登録商標) あるいはその派生物, あるいは他のアンチキャンサーセモセラニューティック剤(anti-cancer chemotherapeutic agents), デキサメサゾン(dexamethasone), デキサメサゾンソディウムホスファート(dexamethasone sodium phosphate), デキサメサゾンアセテート(dexamethasone acetate) あるいは他のデキサメサゾン派生物(dexamethasone derivative), あるいは他のアンティインフラメトリースteroid(anti-inflammatory steroid) あるいは非ステロイドアンティインフラメトリー剤(non-steroidal antiinflammatory agent), サイクロスポリン(cyclosporin) あるいは他のイムノサプレッシブ剤(immunosuppressive agent), トラピラル(P D C F アンタゴニスト), グロースファクタ(growth factor) あるいはアンティグロースファクタ抗体(anti-growth factor antibody), あるいは他のグロースファクタアンタゴニスト(growth factor antagonist), ドパミン(dopamine), ブロムクリプティンメシレート(bromocriptine mesylate), ペルゴライド(pergolide mesylate) あるいは他のドパミンアゴニスト(dopamine agonist),  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{132}\text{I}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{90}\text{Tc}$  あるいは他のラディオセラピューティック剤(radiotherapeutic agent), イオデン含有化合物, バリウム含有化合物, 金, タンタル, プラチナ, タングステン あるいは他の放射線不透過剤として

機能する他の重金属, ペプチド(peptide), プロテイン, エンジミ(enzyme), エクストラセルラマトリックスコンポーネント(extracellular matrix component), セルラーコンポーネント(cellular component) あるいは他の生物ロジック剤, カプトプリ(captopril), エナプリ(enalapril) あるいは他のアンジオテンシン変換エジム(angiotensin converting enzyme) (ACE) インヒビタ(inhibitor), アスコビク酸(ascorbic acid), アルファトコフェロール(alpha tocopherol), スーパーオキシジスミターゼ(superoxide dismutase), ディフェロキサミン(deferoxamine), 21-アミノステロイド(ラサロイド) (21-amino steroid (lasaroid)) あるいは他の自由ラディカル $^{14}\text{C}$ -,  $^3\text{H}$ -,  $^{111}\text{I}$ -,  $^{32}\text{P}$ - あるいは $^{35}\text{S}$ -放射線同位元素形態 あるいは前述の他の放射線同位元素, エストロゲン あるいは他のセックスホルモン, AZT あるいは他のアンチポリマーラーゼ(antipolymerases), アシクリバー(acyclovir), ファミシリックロバー(famciclovir), リマンタダインハイドロクロライド(rimantadine hydrochloride), ガンシクロヴィアナトリウム(ganciclovir sodium) あるいは他のアンティヴィラル剤(antiviral agents), 5-アミノレボリク酸(5-aminolevulinic acid), メタ-テトラヒドロキシフェニルクロリン(meta-tetrahydroxyphenylchlorin), ヘキサデカフルオロ鉛フタロシナニン(hexadecafluoro zinc phthalocyanine), テトラメチルヘマトロフィリン(tetramethyl hematoporphyrin), ロダミン(rhodamine) 123 あるいは他のフォトダイナミックセラピー剤(photodynamic therapy), シュードモナスアウルゲジノサエキシトニンA (Pseudomonas aeruginosa exotoxin A) 30 に対する IgG2 カップ抗体および A431 エピデモイドカルシノマセル(epidermoid carcinoma cells) との反応する IgG2 カップ抗体, サボリンと共役ノドレネジックエンジミドパミンベーターハイドロキシラーゼ(noradrenergic enzyme dopamine beta-hydroxylase) に対するモノクロナル抗体 あるいは他の抗体ターゲットセラピー剤, ジェンセラピー剤(gene therapy agents), エナプリ(enalapril) と他のブルドラグ(prodrugs), あるいはこれらのいずれかの混合物の少なくとも1つを含むことを特徴とする請求項1の装置。

40 【請求項13】 前記対生物作用材料層(18)は、構造体(12)の全表面積の $\text{cm}^2$ 当たり1-4mgの対生物作用材料を含むことを特徴とする請求項1の装置。

【請求項14】 異なる対生物作用材料が構造体(12)の異なる表面に配置されることを特徴とする請求項1の装置。

【請求項15】 対生物作用材料が構造体(12)の1つの表面上に配置され、

多孔質層(20)が、構造体(12)の1つの表面上の対生物作用材料(18)の上と、構造体(12)の対生物作用材料の存在しない表面上に配置され、第2の対生

物作用材料が多孔質層(20)の上に配置され、構造体(12)の最外側層を形成することを特徴とする請求項1の装置。

【請求項16】 異なる第3の生物反応性材料が、構造体(12)の生物反応性材料のない場所に配置され、前記多孔質層(20)が、前記第1と第3の対生物作用材料の上に形成され前記最外側層を形成する第2の対生物作用材料層が、多孔質層(20)と共役ヘパリン結合をすることを特徴とする請求項15の装置。

【請求項17】 前記構造体(12)は、前記構造体(12)の1つの表面上に単一の対生物作用材料があるいは構造体(12)の異なる表面上の異なる生物反応性材料のいずれかを有し、前記対生物作用材料上に多孔質層(20)を有し、前記第2の対生物作用材料が多孔質層(20)の上の最外側層を形成することを特徴とする請求項1の装置。

【請求項18】 複数の異なる対生物作用材料が、前記構造体(12)の異なる表面上に配置され、ただし、同一の対生物作用材料は、同一層内の構造体(12)の異なる表面上には配置されず、最外側層は、多孔質層あるいは対生物作用材料層のいずれかであることを特徴とする請求項1の装置。

【請求項19】 前記対生物作用材料(18)は、構造体(12)の前記1つの表面上にある幾何学模様で配置されることを特徴とする請求項1の装置。

【請求項20】 前記装置は、ステントであり、前記対生物作用材料(18)は、ステントの1つの表面上に不連続形態でもって配置されることを特徴とする請求項19の装置。

【請求項21】 前記対生物作用材料(18)は、前記ステントの1つの表面上に平行なラインでもって配置され、前記対生物作用材料は、ステントの先端部には配置されないことを特徴とする請求項20の装置。

【請求項22】 2種類以上の異なる対生物作用材料(18)が、構造体(12)の1つの表面上に配置されることを特徴とする請求項1の装置。

【請求項23】 2種類以上の対生物作用材料(18)が、構造体(12)の1つの表面の隣接する領域に配置されることを特徴とする請求項22の装置。

【請求項24】 少なくとも1つの多孔質層(20)を構造体(12)のベース材料(14)に固定するコネクタ(26)をさらに有することを特徴とする請求項1の装置。

【請求項25】 注入可能な脈管装置において、  
(A) 患者の脈管系に導入可能な生物適応型金属からなるステント構造体と、  
(B) 前記ステント構造体の1つの表面上に配置される、少なくとも1つの対生物作用材料と、  
(C) 前記対生物作用材料と対生物作用材料のないステント表面上に形成される多孔質層と、

前記多孔質層は、対生物作用材料を制御しながら放出可能な十分な厚さを有する、少なくとも約5,000オングストロームの厚さであることを特徴とする注入可能な脈管装置。

【請求項26】 前記ステントの表面は、約50,000から500,000オングストローム厚の非多孔質コーティング層でもってコーティングされ、前記コーティング層は、ポリアミド、バリレンから派生したポリマーあるいはその派生物、ポリアルキレン酸化物、ポリアルキレングリコール、シリコンベースのポリマー、メタンから派生したポリマー、テトラフルオロエチレン、テトラメチルディシロキサン、あるいはホトポリマー可能なモノマーから派生したポリマーあるいはそのポリマーあるいはコポリマーの混合物から選択されたポリマーであることを特徴とする請求項25の装置。

【請求項27】 前記対生物作用材料は、ヘパリン(heparin)、コバレントヘパリン(covalent heparin)、あるいは他のスロピンインヒビタ(thrombin inhibitor)、ヒルディン(hirudin)、ヒルログ(hirulog)、アルガトロバン(argatroban)、D-フェニルアラニル-L-ポリ-L-アルジニルクロロメチルケトン(D-phenylalanyl-L-poly-L-arginylchloromethyl ketone、あるいは他のアンチスロンボジェニック剤(antithrombogenic agent)、あるいはそれらの混合物、ウロキナーゼ(urokinase)、ストレプトキナーゼ(streptokinase)、ティッシュプラスミノゲンアクティビエータ(tissue plasminogen activator)、あるいは他のスロンボリティック剤(thrombolytic agent)、あるいはそれらの混合物、ヒブリンリティック剤(fibrinolytic agent)、バソスバズムインヒビタ(vasospasm inhibitor)、カルシウムチャネルブロッカー(calcium channel blocker)、ニトレート(nitrate)、ニトリック酸化物(nitric oxide)、ニトリック酸化物プロモータ(nitric oxide promoter)あるいは他のバソディレータ(vasodilator)、アンティマイクロbial剤(antimicrobial agent)あるいは他のアンティバイオティック(antibiotic)、アスピリン(aspirin)、チックロピダイン(ticlopidine)、グリコプロテインIIb/IIIaインヒビタ(glycoprotein IIb/IIIa inhibitor)あるいは他の表面グリコプロテインレセプタ(surface glycoprotein receptors)のインヒビタ、あるいは他のアンチプレートレット剤(antiplatelet agent)、コルキシン(colchicine)あるいは他のアンティミトティック(antimitotic)、あるいは他のミクロチューブールインヒビタ(microtubule inhibitor)、ディメチルサルフォキシド(DMSO)、レチノイド(retinoid)あるいは他のアンティセクレタリー剤(anti secretory agent)、シトカラシン(cytochalasin)あるいは他のアクティンインヒビタ(actin inhibitor)、あるいはリモデリングインヒビタ(re modeling inhibitor)、デオキシリボヌクレック酸(deoxyribonucleic acid)、アンティセンスヌクレオタイド

7  
(antisense nucleotide)あるいは他のモリキュラジェネティックインタベーション剤(agent for molecular genetic intervention), メトトレキサ(methotrexate)あるいは他のアンティメタボライト(antimetabolite)あるいはアンティプロリファラティブ剤(antiproliferative agent), タモキシフェンシトレート(tamoxifen citrate), タクスノール(taxol) (登録商標) あるいはその派生物, あるいは他のアンティキャンサーセモセラニューティック剤(anti-cancer chemotherapeutic agents), デキサメサゾン(dexamethasone), デキサメサゾンソーディウムホスファート(dexamethasone sodium phosphate), デキサメサゾンアセテート(dexamethasone acetate)あるいは他のデキサメサゾン派生物(dexamethasone derivative), あるいは他のアンティインフラメトリーステロイド(anti-inflammatory steroid)あるいは非ステロイドアンティインフラメトリー剤(non-steroidal anti-inflammatory agent), サイクロスポリン(cyclosporin) あるいは他の免疫抑制剤(immunosuppressive agent), トラピラル(P D C F アンタゴニスト), グロースファクタ(growth factor)あるいはアンティグロースファクタ抗体(anti-growth factor antibody), あるいは他のグロースファクタアンタゴニスト(growth factor antagonist), ドパミン(dopamine), ブロムクリプチンメシレート(bromocriptine mesylate), ペルゴリドメシレート(pergolide mesylate)あるいは他のドパミンアゴニスト(dopamine agonist),  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{132}\text{I}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{99}\text{Tc}$  あるいは他のラジオセラピューティック剤(radiotherapeutic agent), イオデン含有化合物, バリウム含有化合物, 金, タンタル, プラチナ, タングステンあるいは他の放射線不透過剤として機能する他の重金属, ペプタイド(peptide), プロテイン, エンジミ(enzyme), エクストラセルラマトリックスコンポーネント(extracellular matrix component), セルラーコンポーネント(cellular component) あるいは他の生物ロジック剤, カプトプリ(captopril), エナラプリ(enalapril)あるいは他のアンジオテンシン変換エジム(angiotensin converting enzyme) (ACE) インヒビタ(inhibitor), アスコビク酸(ascorbic acid), アルファトコフェロール(alpha tocopherol), スーパーオキシジスムターゼ(superoxide dismutase), ディフェロキサミン(deferoxamine), 21-アミノステロイド(ラサロイド)(21-amino steroid(lasareid))あるいは他の自由ラジカル $^{\bullet}\text{C}$ ,  $^{\bullet}\text{H}$ ,  $^{\bullet}\text{I}$ ,  $^{\bullet}\text{P}$ あるいは $^{35}\text{S}$ -放射線同位元素形態あるいは前述の他の放射線同位元素, エストロゲンあるいは他のセックスホルモン, A Z T あるいは他のアンティポリマーラーゼ(antipolymerases), アシクリバー(acyclovir), ファミシクロバール(famciclovir), リマンタダインハイドロクロライド(rimantadine hydrochloride), ガンシクロヴィアナトリウム(ganciclovir sodium)ある

いは他のアンティヴィラル剤(antiviral agents), 5-アミノレボリク酸(5-aminolevulinic acid), メタテトラヒドロキシフェニルクロリン(meta-tetrahydroxyphenylchlorin), ヘキサデカフルオロ鉛フタロシナニン(hexadecafluoro zinc phthalocyanine), テトラメチルヘマトロフィリン(tetramethyl hematoporphyrin), ロダミン(rhodamine) 1 2 3 あるいは他のフォトダイナミックセラピー剤(photodynamic therapy), シュードモナスアウルゲジノサエキシトニンA (Pseudomonas aeruginosa exotoxin A)に対する1 g G 2 カップ抗体およびA 4 3 1 エピデモイドカルシノマセル(epidermoid carcinoma cells)との反応する1 g G 2 カップ抗体, サボリンと共役するノラドレネジックエンジミドパミンベターハイドロキシラーゼ(noradrenergic enzyme dopamine beta-hydroxylase)に対するモノクロナル抗体あるいは他の抗体ターゲットセラピー剤, ジェンセラピー剤(gene therapy agents), エナラプリ(enalapril)と他のプロドラグ(prodrugs), あるいはこれらのいずれかの混合物の少なくとも1つを含むことを特徴とする請求項25の装置。

【請求項28】 前記対生物作用材料層(18)は、構造体(12)の全表面積の $\text{cm}^2$  当たり1-4 mgの対生物作用材料を含むことを特徴とする請求項25の装置。

【請求項29】 異なる対生物作用材料が構造体(12)の異なる表面に配置されることを特徴とする請求項25の装置。

【請求項30】 対生物作用材料が構造体(12)の1つの表面上に配置され、多孔質層(20)が、構造体(12)の1つの表面上の対生物作用材料(18)の上と、構造体(12)の対生物作用材料の存在しない表面上に配置され、第2の対生物作用材料が多孔質層(20)の上に配置され、構造体(12)の最外側層を形成することを特徴とする請求項25の装置。

【請求項31】 異なる第3の生物反応性材料が、構造体(12)の生物反応性材料のない場所に配置され、前記多孔質層(20)が、前記第1と第3の対生物作用材料の上に形成され前記最外側層を形成する第2の対生物作用材料層が、多孔質層(20)と共役ヘパリン結合をすることを特徴とする請求項30の装置。

【請求項32】 前記構造体(12)は、前記構造体(12)の1つの表面上に単一の対生物作用材料かあるいは構造体(12)の異なる表面上の異なる生物反応性材料のいずれかを有し、前記対生物作用材料上に多孔質層(20)を有し、前記第2の対生物作用材料が多孔質層(20)の上の最外側層を形成することを特徴とする請求項25の装置。

【請求項33】 複数の層がステントの表面を有し、これら複数の層は、多孔質層と少なくとも1つの対生物

作用材料層の交互の層からなり、  
複数の異なる対生物作用材料が、前記構造体(12)の異なる表面上に配置され、ただし同一の対生物作用材料は、同一層内の構造体(12)の異なる表面上には配置されず、最外側層は、多孔質層あるいは対生物作用材料層のいずれかを含む複数の異なる対生物作用材料が、前記構造体(12)の異なる表面上に配置され、ただし、同一の対生物作用材料は、同一層内の構造体(12)の異なる表面上には配置されず、最外側層は、多孔質層あるいは対生物作用材料層のいずれかであることを特徴とする請求項25の装置。

【請求項34】 前記対生物作用材料(18)は、構造体(12)の前記1つの表面上にある幾何学模様で配置されることを特徴とする請求項25の装置。

【請求項35】 前記対生物作用材料(18)は、前記ステントの1つの表面上に平行なラインでもって配置され、前記対生物作用材料は、ステントの先端部には配置されないことを特徴とする請求項34の装置。

【請求項36】 2種類以上の異なる対生物作用材料(18)が、構造体(12)の1つの表面上に配置されることを特徴とする請求項25の装置。

【請求項37】 2種類以上の対生物作用材料(18)が、構造体(12)の1つの表面の隣接する領域に配置されることを特徴とする請求項36の装置。

【請求項38】 注入可能な医療装置(10)を患者の体内に挿入するステップにより患者を治療する方法において、

前記医療装置(10)は、患者の体内に導入可能な構造体(12)を有し、この構造体(12)は、ベース材料(14)からなり、

前記方法は、

(A) 構造体(12)の1つの表面上に対生物作用材料の少なくとも1つの層(18)を堆積するステップと、

(B) 前記少なくとも1つの対生物作用材料層(18)と、前記構造体の対生物作用材料のない表面上に少なくとも1つの多孔質層(20)を形成するステップと、  
からなり、前記少なくとも1つの多孔質層(20)は、ポリマーからなり対生物作用材料を制御しながら放出するのに十分な厚さを有することを特徴とする医療方法。

【請求項39】 前記少なくとも1つの多孔質層(20)は、構造体(12)の1つの表面上に前記少なくとも1つの多孔質層(20)を無触媒モノマー蒸気から重合化することにより堆積することを特徴とする請求項38の方法。

【請求項40】 前記多孔質材料は、  
ポリアミド(polyamide)、バレリン(parylene)のポリマーまたはその派生物、ポリ(エチレン酸化物)(poly(ethylene oxide))、ポリ(エチレングリコール)(poly(ethylene glycol))、ポリ(ポリエチレン酸化物)(poly(propylene oxide))、シリコンベース(silicone)のポリマ

ー、メタン(methane)のポリマー、テトラフルオロエチレン(tetrafluoroethylene)またはテトラメチルディシロキサン(tetramethyldisiloxane)またはホトポリマー可能なモノマーから得られたポリマーからなるグループから選択された材料であることを特徴とする請求項38の方法。

【請求項41】 前記多孔質層(20)の厚さは、約5,000-250,000オングストロームであることを特徴とする請求項40の方法。

【請求項42】 前記構造体(12)と、対生物作用材料層(18)との間に、コーティング層(16)を有することを特徴とする請求項38の方法。

【請求項43】 前記コーティング層(16)は、前記多孔質層(20)よりも多孔質ではないことを特徴とする請求項42の方法。

【請求項44】 前記多孔質材料は、  
ポリアミド、バレリンのポリマーまたはその派生物、ポリ(エチレン酸化物)、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(ポリエチレン酸化物)、シリコンベースのポリマー、メタンのポリマー、テトラフルオロエチレンまたはテトラメチルディシロキサンまたはビスフェノールAデヒドリンデシルエーテルとアクリル酸またはメタクリル酸のモノマーから得られたホトポリマー可能なポリマーからなるグループから選択された材料であり、  
前記コーティング層(16)の厚さが約50,000-500,000オングストローム厚であることを特徴とする請求項43の方法。

【請求項45】 前記構造体(12)は、脈管ステントとして形成され、

(D) 前記脈管ステントを患者の脈管系内に挿入するステップをさらに有することを特徴とする請求項38の方法。

【請求項46】 前記ベース材料(14)は、生物学的適応材料であることを特徴とする請求項26の方法。

【請求項47】 前記構造体(12)のベース材料(14)は、ステンレス(stainless steel)、タンタル(tantalum)、チタン(titanium)、ニチノール(Nitinol)、金、プラチナ、インコネル(inconel)、イリジウム(iridium)、銀、タングステン(tungsten)、あるいは他の生物適応金属あるいはこれらの合金、カーボン、炭素または炭素繊維、セルロースアセテート(cellulose acetate)、セルロースニチレート(cellulose nitrate)、シリコン、ポリエチレン、テラフタレート(terephthalate)、ポリウレタン、ポリアミド、ポリエステル、ポリオルトエステル(polyorthoester)、ポリアンヒドライド(polyanhydride)、ポリエーテルスルホン(polyether sulfone)、ポリカーボネート(polycarbonate)、ポリプロピレン(polypropylene)、高分子重量ポリエチレン、ポリテトラフルオロエチレン(polytetrafluoroethylene)、あるいは他の生物適合ポリマー材料、あるいはこれらの混合

物あるいはコポリマー(copolymer), ポリラクティック酸(polylactic acid), ポリグリコリック酸(polyglycolic acid)あるいはそのコポリマー, ポリアンヒドライド(polyanhydride), ポリカプロラクトン(polycaprolactone), ポリハイドロキシブチレート(polyhydroxy-butyrate)バレレート(valerate)あるいは他の生物劣化型ポリマー, あるいはこれらの混合物あるいはコポリマー, タンパク質, エクストラセルラマトリックス成分(extracellular matrix component), コラーゲン, ヒブリンあるいは他のバイオリジック剤, あるいはそれらの混合物の少なくとも1つを含むことを特徴とする請求項46の方法。

【請求項48】 前記対生物作用材料は、ヘパリン(heparin), コバレントヘパリン(covalent heparin), あるいは他のスロピンインヒビタ(thrombin inhibitor), ヒルディン(hirudin), ヒルログ(hirulog), アルガトロバン(argatroban), D-フェニルアラニル-L-ボリー-L-アルジニルクロロメチルケトン(D-phenylalanyl-L-allyl-L-arginylchloromethyl ketone, あるいは他のアンチスロンボジェニック剤(antithrombogenic agent), あるいはそれらの混合物, ウロキナーゼ(urokinase), ステレプトキナーゼ(streptokinase), ティッシュプラスミノゲンアクティビエータ(tissue plasminogen activator), あるいは他のスロンボリティック剤(thrombolytic agent), あるいはそれらの混合物, ヒブリンリティック剤(fibrinolytic agent), バソスバズムインヒビタ(vasospasm inhibitor), カルシウムチャネルブロッカー(calcium channel blocker), ニトレート(nitrate), ニトリック酸化物(nitric oxide), ニトリック酸化物プロモータ(nitric oxide promoter)あるいは他のバソディレータ(vasodilator), アンティマイクロビアル剤(antimicrobial agent)あるいは他のアンティバイオティック(antibiotic), アスピリン(aspirin), ティクロピダイン(ticlopidine), グリコプロテイン11b/11aインヒビタ(glycoprotein 11b/11a inhibitor)あるいは他の表面グリコプロテインレセプタ(surface glycoprotein receptors)のインヒビタ, あるいは他のアンチプレートレット剤(antiplatelet agent), コルキシシン(colchicine)あるいは他のアンティミティック(antimitotic), あるいは他のミクロチューブールインヒビタ(microtubule inhibitor), ディメチルサルフォキシド(DMSO), レチノイド(retinoid)あるいは他のアンティセクレタリー剤(anti secretory agent), シトカラシン(cytochalasin)あるいは他のアクティンインヒビタ(actin inhibitor), あるいはリモデリングインヒビタ(re modeling inhibitor), デオキシリボヌクレリク酸(deoxyribonucleic acid), アンティセンスヌクレオタイド(antisense nucleotide)あるいは他のモリキュラジェネティックインタベーション剤(agent for molecular genetic intervention), メトトレキサ(methotrexate)ある

いは他のアンティメタボライト(antimetabolite)あるいはアシティブロリファラティブ剤(antiproliferative agent), タモキシフェンシトレート(tamoxifen citrate), タクスノール(taxol) (登録商標) あるいはその派生物, あるいは他のアンティキャンサーセモセラニューティック剤(anti-cancer chemotherapeutic agents), デキサメサゾン(dexamethasone), デキサメサゾンソディウムホスファート(dexamethasone sodium phosphate), デキサメサゾンアセテート(dexamethasone acetate)あるいは他のデキサメサゾン派生物(dexamethasone derivative), あるいは他のアンティインフラメトリステロイド(anti-inflammatory steroid)あるいは非ステロイドアンティインフラメトリー剤(non-steroidal anti-inflammatory agent), サイクロスポリン(cyclosporin) あるいは他のイムノサプレッシブ剤(immunosuppressive agent), トラビラル(P D C F アンタゴニスト), グロースファクタ(growth factor)あるいはアンティグロースファクタ抗体(anti-growth factor antibody), あるいは他のグロースファクタアンタゴニスト(growth factor antagonist), ドパミン(dopamine), ブロムクリプチンメシレート(bromocriptine mesylate), ペルゴライドメシレート(pergolide mesylate)あるいは他のドパミンアゴニスト(dopamine agonist),  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{132}\text{I}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{99}\text{Tc}$  あるいは他のラディオセラピューティック剤(radiotherapeutic agent), イオデン含有化合物, バリウム含有化合物, 金, タンタル, プラチナ, タングステンあるいは他の放射線不透過剤として機能する他の重金属, ペプチド(peptide), プロテイン, エンジミ(enzyme), エクストラセルラマトリックスコンポーネント(extracellular matrix component), セルラーコンポーネント(cellular component) あるいは他の生物ロジック剤, カプトプリ(captopril), エナラプリ(enalapril)あるいは他のアンジオテンシン変換エジム(angiotensin converting enzyme) (ACE) インヒビタ(inhibitor), アスコビク酸(ascorbic acid), アルファトコフェロール(alpha tocopherol), スーパーオキシジスムターゼ(superoxide dismutase), ディフェロキサミン(deferoxamine), 21-アミノステロイド(ラサロイド)(21-amino steroid(lasareoid))あるいは他の自由ラディカル $^{14}\text{C}$ -,  $^3\text{H}$ -,  $^{131}\text{I}$ -,  $^{32}\text{P}$ -あるいは $^{35}\text{S}$ -放射線同位元素形態あるいは前述の他の放射線同位元素, エストロゲンあるいは他のセックスホルモン, A Z T あるいは他のアンティポリマーラーゼ(antipolymerases), アシクリバー(acyclovir), ファミシクロバー(famciclovir), リマンタジンハイドロクロライド(rimantadine hydrochloride), ガンシクロヴィアナトリウム(ganciclovir sodium)あるいは他のアンティヴィラル剤(antiviral agents), 5-アミノレボリク酸(5-aminolevulinic acid), メタテトラヒドロキシフェニルクロリン(meta-tetrahydroxy



phenylchlorin), ヘキサデカフルオロ鉛フタロシナニン(hexadecafluoro zinc phthalocyanine), テトラメチルヘマトロフィリン(tetramethyl hematoporphyrin), ロダミン(rhodamine) 123あるいは他のフォトダイナミックセラピー剤(photodynamic therapy), シュードモナスアウルグジノサエキントンA(Pseudomonas aeruginosa exotoxin A)に対するIgG2カッパ抗体およびA431エピデモイドカルシノマセル(epidermoid carcinoma cells)との反応するIgG2カッパ抗体, サボリンと共役するノラドレネジックエンジミドバミンベーターハイドロキシラーゼ(noradrenergic enzyme dopamine beta-hydroxylase)に対するモノクロナル抗体あるいは他の抗体ターゲットセラピー剤, ジェンセラピー剤(gene therapy agents), エナラビル(enalapril)と他のブルドラグ(prodrugs), あるいはこれらのいずれかの混合物の少なくとも1つを含むことを特徴とする請求項26の方法。

【請求項49】 前記対生物作用材料層(18)は、構造体(12)の全表面積の $\text{cm}^2$ 当たり1-4mgの対生物作用材料を含むことを特徴とする請求項38の方法。

【請求項50】 異なる対生物作用材料が構造体(12)の異なる表面に配置されることを特徴とする請求項38の方法。

【請求項51】 対生物作用材料が構造体(12)の1つの表面上に配置され、多孔質層(20)が、構造体(12)の1つの表面上の対生物作用材料(18)の上と、構造体(12)の対生物作用材料の存在しない表面上に配置され、第2の対生物作用材料が多孔質層(20)の上に配置され、構造体(12)の最外側層を形成することを特徴とする請求項38の方法。

【請求項52】 異なる第3の生物反応性材料が、構造体(12)の生物反応性材料のない場所に配置され、前記多孔質層(20)が、前記第1と第3の対生物作用材料の上に形成され前記最外側層を形成する第2の対生物作用材料層が、多孔質層(20)と共役ヘパリン結合をすることを特徴とする請求項38の方法。

【請求項53】 前記構造体(12)は、前記構造体(12)の1つの表面上に単一の対生物作用材料かあるいは構造体(12)の異なる表面上の異なる生物反応性材料のいずれかを有し、前記対生物作用材料上に多孔質層(20)を有し、前記第2の対生物作用材料が多孔質層(20)の上の最外側層を形成することを特徴とする請求項38の方法。

【請求項54】 複数の異なる対生物作用材料が、前記構造体(12)の異なる表面上に配置され、ただし、同一の対生物作用材料は、同一層内の構造体(12)の異なる表面上には配置されず、最外側層は、多孔質層あるいは対生物作用材料層のいずれかであることを特徴とす

る請求項38の方法。

【請求項55】 前記対生物作用材料(18)は、構造体(12)の前記1つの表面上にある幾何学模様で配置されることを特徴とする請求項38の方法。

【請求項56】 前記装置は、ステントであり、前記対生物作用材料(18)は、ステントの1つの表面上に不連続形態でもって配置されることを特徴とする請求項55の方法。

【請求項57】 前記対生物作用材料(18)は、前記ステントの1つの表面上に平行なラインでもって配置され、前記対生物作用材料は、ステントの先端部には配置されないことを特徴とする請求項56の方法。

【請求項58】 2種類以上の異なる対生物作用材料(18)が、構造体(12)の1つの表面上に配置されることを特徴とする請求項38の方法。

【請求項59】 2種類以上の対生物作用材料(18)が、構造体(12)の1つの表面の隣接する領域に配置されることを特徴とする請求項58の方法。

【請求項60】 少なくとも1つの多孔質層(20)を構造体(12)のベース材料(14)に固定するコネクタ(26)をさらに有することを特徴とする請求項38の方法。

【請求項61】 注入可能な脈管装置において、

(A) 患者の脈管系に導入可能な生物適応型金属からなるステント構造体と、

(B) 前記ステント構造体の1つの表面上に配置される、少なくとも1つの対生物作用材料と、

(C) 前記対生物作用材料と対生物作用材料のないステント表面上に形成される多孔質層と、

前記多孔質層は、対生物作用材料を制御しながら放出可能な充分な厚さを有する、少なくとも約5,000オングストロームの厚さであることを特徴とする注入可能な脈管装置。

【請求項62】 前記多孔質材料は、ポリマー製材料で、無触媒モノポリマー蒸気から重合化された1つあるいは複数の多孔質層(20)からなることを特徴とする請求項61の装置。

【請求項63】 前記多孔質材料は、ポリアミド(polyamide)、バレリン(parylene)のポリマーまたはその派生物、ポリ(エチレン酸化物)(poly(ethylene oxide)), ポリ(エチレングリコール)(poly(ethylene glycol)), ポリ(ポリエチレン酸化物)(poly(propyleneoxide)), シリコンベース(silicone)のポリマー、メタン(methane)のポリマー、テトラフルオロエチレン(tetrafluoroethylene)またはテトラメチルジシロキサン(tetramethyldisiloxane)またはホトポリマー可能なモノマーから得られたポリマーからなるグループから選択された材料であることを特徴とする請求項61の方法。

【請求項65】 前記対生物作用材料(18)の層は、

奇想堆積法、プラズマ堆積法あるいは構造体表面への化学結合により形成され、

前記対生物作用材料(18)は、粉末、マイクロカプセル化粒子あるいはマトリックス構成材料の形態であることを特徴とする請求項64の方法。

【請求項66】 異なる対生物作用材料が構造体(12)の異なる表面上に配置されることを特徴とする請求項61の方法。

【請求項67】 対生物作用材料が構造体(12)の1つの表面上に配置され、

多孔質層(20)が、構造体(12)の1つの表面上の対生物作用材料(18)の上と、構造体(12)の対生物作用材料の存在しない表面上に配置され、第2の対生物作用材料が多孔質層(20)の上に配置され、構造体(12)の最外側層を形成することを特徴とする請求項61の方法。

【請求項68】 異なる第3の対生物作用材料は、構造体(12)の対生物作用材料のない表面上に堆積されるステップは、多孔質層(20)の堆積の前で、この多孔質層上に第2の対生物作用材料の堆積の後に行われることを特徴とする請求項67の方法。

【請求項69】 複数の層が構造体の表面上に堆積され、

前記複数の層は、多孔質層と少なくとも1つの対生物作用材料層の交互層からなり、

異なる対生物作用材料は、構造体(12)の異なる表面上に堆積され、同一の対生物作用材料は、同一の層内の構造体(12)の両方の表面上に堆積されず、多孔質層は、対生物作用材料層上に堆積され、構造体(12)の最外側層は、多孔質層あるいは対生物作用材料層のいずれかを含むことを特徴とする請求項61の方法。

【請求項70】 前記対生物作用材料(18)は、構造体(12)の前記1つの表面上にある幾何学模様で配置されることを特徴とする請求項61の方法。

【請求項71】 前記装置は、ステントであり、前記対生物作用材料(18)は、ステントの1つの表面上に不連続形態でもって配置されることを特徴とする請求項70の方法。

【請求項72】 前記対生物作用材料(18)は、前記ステントの1つの表面上に平行なラインでもって配置され、前記対生物作用材料は、ステントの先端部には配置されないことを特徴とする請求項71の方法。

【請求項73】 2種類以上の異なる対生物作用材料(18)が、構造体(12)の1つの表面上に配置されることを特徴とする請求項61の方法。

【請求項74】 2種類以上の対生物作用材料(18)が、構造体(12)の1つの表面の隣接する領域に配置されることを特徴とする請求項73の方法。

【請求項75】 前記多孔質層(20)の厚さは、約5,000-250,000オングストロームであるこ

とを特徴とする請求項61の方法。

【請求項76】 少なくとも1つの多孔質層(20)の形成は、d i - p - キシレンあるいはその派生物を昇化破碎することにより、モノマー状のp - キシレンあるいはその派生物を生成し、このモノマーを対生物作用材料層(18)上に同時に集積し、重合化するように形成することにより行うことを特徴とする請求項61の方法。

【請求項77】 前記昇化破碎ステップは、dichloro-d i - p - xylylenekにより行うことを特徴とする請求項76の方法。

【請求項78】 前記少なくとも1つの多孔質層(20)を堆積するステップは、ポリマーに対する溶剤あるいは触媒の存在しない状態で行われることを特徴とする請求項61の方法。

【請求項79】 前記少なくとも1つの対生物作用材料層(18)を堆積するステップは、構造体(12)上に対生物作用材料と流体の混合物を塗布し、少なくとも1つの多孔質層(20)を堆積するステップの前にこの流体を除去することにより行うことを特徴とする請求項61の方法。

【請求項80】 前記流体は、揮発性でこの前記流体除去ステップは、少なくとも1つの多孔質層(20)を堆積するステップの前に、構造体(12)と対生物作用材料から流体を蒸発させることにより行うことを特徴とする請求項79の方法。

【請求項81】 前記多孔質材料は、ポリアミド、バレリンのポリマーまたはその派生物、ポリ(エチレン酸化物)、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(ポリエチレン酸化物)、シリコンベースのポリマー、メタンのポリマー、テトラフルオロエチレンまたはテトラメチルディシロキサンまたはビスフェノールAデ

ィグリシデュルエーテルとアクリル酸またはメタクリル酸のモノマーから得られたホトポリマー可能なポリマーからなるグループから選択された材料であり、

前記コーティング層(16)の厚さが約50,000-500,000オングストローム厚であることを特徴とする請求項61の方法。

【請求項82】 前記構造体(12)は、脈管ステントであることを特徴とする請求項61の方法。

【請求項83】 前記対生物作用材料は、ヘパリン(heparin)、コバレントヘパリン(covalent heparin)、あるいは他のスロピンインヒビタ(thrombin inhibitor)、ヒルディン(hirudin)、ヒルログ(hirulog)、アルガトロバン(argatroban)、D-フェニルアラニル-L-ポリ-L-アルジニルクロロメチルケトン(D-phenylalanyl-L-poly-L-arginylchloromethyl ketone、あるいは他のアンチスロンボジェニック剤(antithrombogenic agent)、あるいはそれらの混合物、ウロキナーゼ(urokinase)、ストレプトキナーゼ(streptokinase)、ティッシュプラス

ミノゲンアクティビエータ(tissueplasminogen activat

or),あるいは他のスロンポリティック剤(thrombolytic agent),あるいはそれらの混合物,ヒブリノリティック剤(fibrinolytic agent),バソスバズムインヒビタ(vasospasm inhibitor),カルシウムチャネルブロッカー(calcium channel blocker),ニトレート(nitrate),ニトリック酸化物(nitric oxide),ニトリック酸化物プロモータ(nitric oxide promoter)あるいは他のバソディレータ(vasodilator),アンティミクロビアル剤(anti microbial agent)あるいは他のアンティバイオティック(antibiotic),アスピリン(aspirin),ティクロピダイン(ticlopidine),グリコプロテイン11b/11aインヒビタ(glycoprotein 11b/11a inhibitor)あるいは他の表面グリコプロテインレセプタ(surface glycoprotein receptors)のインヒビタ,あるいは他のアンティプレートレット剤(antiplatelet agent),コルキシシ(colicine)あるいは他のアンティミトティック(antimitotic),あるいは他のミクロチューブールインヒビタ(microtubule inhibitor),デメチルサルフォキシデ(DMSO),レティノイド(retinoid)あるいは他のアンティセクレタリー剤(anti secretory agent),シトカラシン(cytochalasin)あるいは他のアクティンインヒビタ(actin inhibitor),あるいはリモデリングインヒビタ(re modeling inhibitor),デオキシリボヌクレリック酸(deoxyribonucleic acid),アンティセンスヌクレオチド(antisense nucleotide)あるいは他のモリキュラジェネティックインタベンション剤(agent for molecular genetic intervention),メトトレキサ(methotrexate)あるいは他のアンティメタボライト(antimetabolite)あるいはアンティプロリファラティブ剤(antiproliferative agent),タモキシフェンシトレート(tamoxifen citrate),タクソール(taxol)(登録商標)あるいはその派生物,あるいは他のアンティキャンサーセモセラニューティック剤(anti-cancer chemotherapeutic agents),デキサメサゾン(dexamethasone),デキサメサゾンソディウムホスファート(dexamethasone sodium phosphate),デキサメサゾンアセテート(dexamethasone acetate)あるいは他のデキサメサゾン派生物(dexamethasone derivative),あるいは他のアンティインフラメトリースteroid(anti-inflammatory steroid)あるいは非ステロイドアンティインフラメトリー剤(non-steroidal antiinflammatory agent),サイクロスポリン(cyclosporin)あるいは他のイムノサプレッシブ剤(immunosuppressive agent),トラビラル(PDCFアンタゴニスト),グロースファクタ(growth factor)あるいはアンティグロースファクタ抗体(anti-growth factor antibody),あるいは他のグロースファクタアンタゴニスト(growth factor antagonist),ドパミン(dopamine),ブロムクリプティンメシレート(bromocriptine mesylate),ベルゴライドメシレート(pergolide mesylate)あるいは他のドパミンアゴニスト(dopamine agonist), $^{60}\text{Co}$ ,  $^{132}\text{I}$

$\text{r}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{99}\text{Tc}$  あるいは他のラディオセラピューティック剤(radiotherapeutic agent),イオデン含有化合物,バリウム含有化合物,金,タンタル,プラチナ,タングステンあるいは他の放射線不透過剤として機能する他の重金属,ペプチド(peptide),プロテイン,エンジミ(enzyme),エクストラセルラマトリックスコンポーネント(extracellular matrix component),セルラーコンポーネント(cellular component)あるいは他の生物ロジック剤,カプトプリ(captopril),エナラプリ(enalapril)あるいは他のアンジオテンシン変換エジミ(angiotensin converting enzyme)(ACE)インヒビタ(inhibitor),アスコビク酸(ascorbic acid),アルファトコフェロール(alpha tocopherol),スーパーオキシジスムターゼ(superoxide dismutase),デフェロキサミン(deferoxamine),21-アミノステロイド(ラサロイド)(21-amino steroid(lasareid))あるいは他の自由ラディカル $^{14}\text{C}$ -,  $^3\text{H}$ -,  $^{131}\text{I}$ -,  $^{32}\text{P}$ -あるいは $^{35}\text{S}$ -放射線同位元素形態あるいは前述の他の放射線同位元素,エストロゲンあるいは他のセックスホルモン, A Z T あるいは他のアンティポリマーラーゼ(antipolymerases),アシクリバー(acyclovir),ファミシクロバー(famciclovir),リマンタジンハイドロクロライド(rimantadine hydrochloride),ガンシクロヴィアナトリウム(ganciclovir sodium)あるいは他のアンティヴィラル剤(antiviral agents),5-アミノレボリック酸(5-aminolevulinic acid),メタテトラヒドロキシフェニルクロリン(meta-tetrahydroxyphenylchlorin),ヘキサデカフルオロ鉛フタロシナニン(hexadecafluoro zinc phthalocyanine),テトラメチルヘマトロフィリン(tetramethyl hematoporphyrin),ロダミン(rhodamine)123あるいは他のフォトダイナミックセラピー剤(photodynamic therapy),シュードモナスアウルゲジノサエキシトニンA(Pseudomonas aeruginosa exotoxin A)に対するIgG2カッパ抗体およびA431上皮デモイドカルシノマセル(epidermoid carcinoma cells)との反応するIgG2カッパ抗体,サボリンと共役するノラドレネジックエンジミドパミンベターハイドロキシラーゼ(noradrenergic enzyme dopamine beta-hydroxylase)に対するモノクロナル抗体あるいは他の抗体ターゲットセラピー剤,ジェンセラピー剤(gene therapy agents),エナラビル(enalapril)と他のブルドラグ(prodrugs),あるいはこれらのいずれかの混合物の少なくとも1つを含むことを特徴とする請求項61の方法。

【請求項84】 前記対生物作用材料層(18)は、構造体(12)の全表面積の $\text{cm}^2$ 当たり1-4mgの対生物作用材料を含むことを特徴とする請求項61の方法。

【請求項85】 構造体(12)の上に少なくとも1つの対生物作用材料層を堆積する前に、ベース材料(1

4) の表面処理をするステップをさらに含むことを特徴とする請求項6 1の方法。

【請求項8 6】 注入用医療装置において、患者の体内に導入される構造体を有し、この構造体は、ベース材料を含み、前記ベース材料は、ベース材料の表面上に開口を有し、前記開口内に少なくとも1つの対生物作用材料を含み、少なくとも1つの多孔質層が前記対生物作用材料と前記ベース材料層上に形成され、

前記多孔質層は、ポリマーを有し対生物作用材料を制御しながら放出できるような充分な厚さを有することを特徴とする挿入医療装置。

【請求項8 7】 前記開口は、穴、スロット、溝、井戸のいずれかであり、断面が半円状V型あるいは台形、正方形等の形状をしていることを特徴とする請求項8 6の装置。

【請求項8 8】 前記穴、スロット、溝、井戸は、ホトレジストパターンを用いたエッチング、あるいはレーザーEBMによる切断、あるいはスタンピングにより形成されることを特徴とする請求項8 7の装置。

【請求項8 9】 同一または別種類の対生物作用材料が、前記穴、溝、スロット、あるいは井戸内に含有されることを特徴とする請求項8 8の装置。

【請求項9 0】 前記対生物作用材料は、ヘパリン(heparin)、コバレントヘパリン(covalent heparin)、あるいは他のスロピンインヒビタ(thrombin inhibitor)、ヒルディン(hirudin)、ヒルログ(hirulog)、アルガトロバン(argatroban)、D-フェニルアラニル-L-ポリ-L-アルギニルクロロメチルケトン(D-phenylalanyl-L-poly-L-arginylchloromethyl ketone、あるいは他のアンチスロンボジェニック剤(antithrombogenic agent)、あるいはそれらの混合物、ウロキナーゼ(urokinase)、ステレプトキナーゼ(streptokinase)、ティッシュプラズミノゲンアクティビエータ(tissue plasminogen activator)、あるいは他のスロンボリティック剤(thrombolytic agent)、あるいはそれらの混合物、ヒブリンリティック剤(fibrinolytic agent)、バソスバズムインヒビタ(vasospasm inhibitor)、カルシウムチャネルブロッカー(calcium channel blocker)、ニトレート(nitrate)、ニトリック酸化物(nitric oxide)、ニトリック酸化物プロモータ(nitric oxide promoter)あるいは他のバソディレータ(vasodilator)、アンティミクロビアル剤(antimicrobial agent)あるいは他のアンティバイオティック(antibiotic)、アスピリン(aspirin)、ティクロピジン(ticlopidine)、グリコプロテイン IIb/IIIa インヒビタ(glycoprotein IIb/IIIa inhibitor)あるいは他の表面グリコプロテインレセプタ(surface glycoprotein receptors)のインヒビタ、あるいは他のアンティプレートレット剤(antiplatelet agent)、コルキシシン(colchicine)あるいは他のアンティミティック(antimitotic)

otic)、あるいは他のミクロチューブールインヒビタ(microtubule inhibitor)、ディメチルサルフォキシド(DMSO)、レチノイド(retinoid)あるいは他のアンティセクレタリー剤(anti secretory agent)、シトカラシン(cytochalasin)あるいは他のアクティンインヒビタ(actin inhibitor)、あるいはリモデリングインヒビタ(re modeling inhibitor)、デオキシリボヌクレリク酸(deoxyribonucleic acid)、アンティセンスヌクレオチド(antisense nucleotide)あるいは他のモリキュラジェネティックインタベンション剤(agent for molecular genetic intervention)、メトトレキサ(methotrexate)あるいは他のアンティメタボライト(antimetabolite)あるいはアンティプロリファラティブ剤(antiproliferative agent)、タモキシフィンシトレート(tamoxifen citrate)、タクスノール(taxol)(登録商標)あるいはその派生物、あるいは他のアンティキャンサーセモセラニューティック剤(anti-cancer chemotherapeutic agents)、デキサメサゾン(dexamethasone)、デキサメサゾンソーディウムホスファート(dexamethasone sodium phosphate)、デキサメサゾンアセテート(dexamethasone acetate)あるいは他のデキサメサゾン派生物(dexamethasone derivative)、あるいは他のアンティインフラメトリーステロイド(anti-inflammatory steroid)あるいは非ステロイドアンティインフラメトリー剤(non-steroidal anti-inflammatory agent)、サイクロスポリン(cyclosporin)あるいは他のイムノサプレッシブ剤(immunosuppressive agent)、トラビラル(P D C F アントゴニスト)、グロースファクタ(growth factor)あるいはアンティグロースファクタ抗体(anti-growth factor antibody)、あるいは他のグロースファクタアントゴニスト(growth factor antagonist)、ドパミン(dopamine)、ブロムクリプティンメシレート(bromocriptine mesylate)、ベルゴライドメシレート(pergolide mesylate)あるいは他のドパミンアゴニスト(dopamine agonist)、 $^{60}\text{Co}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{90}\text{Tc}$  あるいは他のラディオセラピューティック剤(radiotherapeutic agent)、イオデン含有化合物、バリウム含有化合物、金、タンタル、プラチナ、タングステンあるいは他の放射線不透過剤として機能する他の重金属、ペプチド(peptide)、プロテイン、エンジミ(enzyme)、エクストラセルラマトリックスコンポーネント(extracellular matrix component)、セルラーコンポーネント(cellular component)あるいは他の生物ロジック剤、カプトプリ(captopril)、エナラプリ(enalapril)あるいは他のアンジオテンシン変換エジミ(angiotensin converting enzyme)(ACE)インヒビタ(inhibitor)、アスコビク酸(ascorbic acid)、アルファトコフェロール(alpha tocopherol)、スーパーオキシドジスムターゼ(superoxide dismutase)、デフェロキサミン(deferoxamine)、21-アミノステロイド(ラサロイド)(21-amino steroid(lasalo

roid))あるいは他の自由ラジカル<sup>14</sup>C-, <sup>3</sup>H-, <sup>111</sup>I-, <sup>32</sup>P-あるいは<sup>16</sup>S-放射線同位元素形態あるいは前述の他の放射線同位元素、エストロゲンあるいは他のセックスホルモン、AZTあるいは他のアンチポリマーラーゼ(antipolymerases)、アシクリバー(acyclovir)、ファミシクロバー(famciclovir)、リマンタジンハイドロクロライド(rimantadine hydrochloride)、ガンシクロヴィアナトリウム(ganciclovir sodium)あるいは他のアンチヴィラル剤(antiviral agents)、5-アミノレボリッ酸(5-aminolevulinic acid)、メタテトラヒドロキシフェニルクロリン(meta-tetrahydroxy phenylchlorin)、ヘキサデカフルオロ鉛フタロシナニン(hexadecafluoro zinc phthalocyanine)、テトラメチルヘマトロフィリン(tetramethyl hematoporphyrin)、ロダミン(rhodamine)123あるいは他のフォトダイナミックセラピー剤(photodynamic therapy)、シュードモナスアウルゲジノサエキシトニンA(Pseudomonas aeruginosa exotoxin A)に対するIgG2カッパ抗体およびA431エピデモイドカルシノマセル(epidermoid carcinoma cells)との反応するIgG2カッパ抗体、サボリンと共役するノアドレネジックエンジミドバミンベーターハイドロキシラーゼ(noradrenergic enzyme dopamine beta-hydroxylase)に対するモノクローナル抗体あるいは他の抗体ターゲットセラピー剤、ジェンセラピー剤(gene therapy agents)、エナラビル(enalapril)と他のブルドラグ(prodrugs)、あるいはこれらのいずれかの混合物の少なくとも1つを含むことを特徴とする請求項89の装置。

【請求項91】 前記ベース材料は、非多孔質コーティングを含み、多孔質層が少なくとも1つの対生物材料層内の穴、溝、スロット、壁の上に形成されることを特徴とする請求項87の装置。

【請求項92】 対生物作用材料と多孔質層のコーティングをさらに含むことを特徴とする請求項87の装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、医療装置に関する。

【0002】

【従来の技術】 様々な病状に対し、注入可能な医療装置を患者または家畜の食道、気管、結腸、胆汁管、泌尿器管、脈管系あるいは他の場所に部分的にあるいは完全に導入することにより治療が通常行われている。例えば、このような脈管系の治療は、ステント、カテーテル、バルーン、ワイヤガイド、カニョーレ等の医療装置を患者の体内に注入することが必要である。しかし、このような装置を脈管系を介して導入し操作する際には、血管がじゃまとなり傷つけることがある。血痕の形成あるいは血栓症がこのような損傷場所に発生し、血管の狭窄ある

いは閉塞を引き起こす。さらに医療装置がしばらくの間患者の体内に残されたまま放置されている場合には、血栓が装置そのものに発生し、そのため狭窄あるいは閉塞が発生することがある。その結果患者は、例えば、心臓発作、肺の塞栓症あるいは脳卒中等の様々な合併症を引き起こす危険がある。このためこのような医療装置の使用は、改良を必要とするような危険に関連してくる。

【0003】 血管が狭窄を受けるような別の方法は、病気によってである。通常血管の狭窄を引き起こすような多くの共通した病気は、アテローム性動脈硬化症である。このアテローム性動脈硬化症は、心臓動脈、大動脈、腸骨動脈、頸動脈に悪影響を及ぼすような病状をいう。アテローム性動脈硬化の脂質のブランクあるいは繊維芽細胞あるいはヒブリンは、増殖し血管に対し障害となる。このような障害が増加するにつれて、狭窄の限界レベルは、障害物の下流の先端部の組織の代謝の必要性を満足するには不十分な程度になってしまう。そしてその結果は虚血症である。

【0004】 多くの医療装置および治療方法は、このようなアテローム性動脈硬化症の治療には公知のものである。特にある種のアテローム性動脈硬化症に対し、特に有益な治療法は、脈管を通過するトランスルミナルの血液(percutaneous transluminal angioplasty (PTA))の間バルーンを先端に取り付けたカテーテルが患者の動脈内に挿入されるが、その間バルーンは縮んだ状態にある。このカテーテルの先端が、除去されるべきアテローム性動脈硬化のブランクの場所にまで進む。そしてこのバルーンが動脈の狭窄部分内に配置されその後膨張する。このバルーンの膨張によりアテローム性動脈硬化のブランクが破碎し、血管を拡張し、それにより少なくとも部分的に狭窄をなくす。

【0005】 このPTAは、幅広い利用分野を有するが2つの大きな問題点を有している。第1の問題点は、この拡張プロセスの直後血管が鋭い閉塞を被ることである。このような閉塞は、急速閉鎖(abrupt closure)と称する。この急速閉鎖は、PTAが用いられたケースの約5%について発生し、その結果血流が即座に回復しない場合には、心筋梗塞あるいは死に至ることがある。この急速閉鎖のメカニズムは、弾性反動、動脈切開および/または血栓症となると考えられている。適切な薬、例えば抗血栓剤をアンジオプラスティの時に血管内に直接導入することにより血栓症の鋭い閉鎖の発生を抑えるが、このようなことを試みた結果は様々である。

【0006】 このPTA手術の際、当面する第2の主要な問題は、アンジオプラスティ手術の後の動脈の再狭窄現象である。この再狭窄現象は、再狭窄(restenosis)と称し、通常アンジオプラスティ手術後6カ月以内に発生する。この再狭窄は、血管の壁からの細胞成分の増殖と移動により、同時にリモデリング(remodeling)と称する動脈壁内の形状変化により発生すると考えられてい

る。適切な薬剤を動脈壁に直接分配することにより、再狭窄となるような細胞および／またはリモデリング現象を阻止することが要望されている。しかし、血栓症の鋭い閉鎖を阻止する試みと同様に、この再狭窄を阻止する試みも様々な結果となっている。

【0007】非アテローム性動脈硬化の脈管狭窄もPTAにより治療されている。例えば、タカヤス動脈あるいはニューロフィブロマトシス (neurofibromatosis) も動脈壁の正常の厚肉化による狭窄を引き起こす。この障害の再狭窄は、アンジオプラスティ手術後高い割合で発生し、その原因は、病気の繊維状の性質に由来する。これらを治療あるいは除去するような医療方法も同様に満足できるものではない。

【0008】脈管内 (intravascular) スtentのような医療装置もPTAに対し有益で、特にアンジオプラスティ手術後鋭いあるいは針状の閉鎖のいずれかの場合には有効である。このStentを動脈の拡張部分に配置して、機械的に急速閉鎖および再狭窄を阻止する。ところがこのStentの注入が正確なアンチプレートレット (antiplatelet) と抗凝固障害治療により行われた場合にも、血栓症による血管の閉鎖あるいは他の血栓症による合併症の発生率は、極めて高く再狭窄を阻止することは思った通りには成功していない。さらにまた組織的なアンチプレートレットと抗凝固障害治療の好ましくない副作用は、出血合併症が発生することであり、これは特に経皮挿入場所でしばしば発生することである。

【0009】他の病状あるいは病気は、Stent、カテーテル、カニョーレや他の装置を食道、気管、結腸、胆汁管、泌尿器管等内に挿入することにより、あるいは整形外科装置を挿入あるいは注入することにより治療可能である。適切な薬剤あるいは対生物作用材料を手術中あるいは手術後に体の部分内に直接導入し、このような病状の発生例えば脈管ルーメンあるいは血管のような体の一部の急速閉鎖および／または再狭窄を阻止することが好ましい。具体的には、抗血栓症剤あるいは他の医薬品をPTAにより治療されたあるいは例えばアセレクトミ (atherectomy)、レーザ治療等により手術された血管の領域内に注入するような装置と方法が望まれている。同時にまたこのような医療装置は、その薬剤を短期（即ち手術後数時間あるいは数日以内）と長期（手術後数週間あるいは数カ月）の両方に亘って注入できることが望ましい。またこれらの薬剤あるいは対生物作用材料を正確に制御しながら与え、全身をそれらにさらすことのないようにすることが望ましい。さらにまた化学治療剤を特定の器官あるいは場所に脈管カテーテルに沿って、およびカテーテルの先端部における狭窄を阻止しながら分配することが特に望ましい（これは治療を成功させるために必要とされる薬剤の量を減少させるためにも有益である）。他の様々な治療方法も同様に改良されているが、このような治療装置とともにあるいはその治療の

間、薬剤あるいは対生物作用材料の劣化を回避するのが望ましい。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、薬剤あるいは生物反応材料を患者のStentあるいは他の医療装置が配置されるような脈管系あるいは他の場所に制御しながら導入する方法および装置を提供することである。医療装置に塗布されたこのような薬剤あるいは対生物作用材料は、カバー層を塗布する間品質が劣化することがある。したがって、本発明はこのような薬剤あるいは対生物作用材料の劣化を防止する治療方法と治療装置を提供するものである。

【0011】

【課題を解決するための手段】このような医療装置へ適用（塗布）された薬剤あるいは対生物作用材料の品質劣化は、薬剤あるいは対生物作用材料を生物適合性のある溶剤、触媒、加熱あるいは化学的な手段を用いずにポリマーの多孔質層でもってカバーすることにより回避できることを本発明者は発見した。このような溶剤、触媒、加熱あるいは化学処理は、薬剤および対生物作用材料の品質を劣化させる可能性がある。このような生物適合性のあるポリマーは、好ましくは蒸着 (vapor deposition) あるいはプラズマ堆積 (plasma deposition) により形成され、これが重合化し、気相からの蒸着後固化し、あるいは化学線でもって重合可能であり、そしてこの目的のために使用できると考えられる。しかしまた、生物適合ポリマーの形成は、別法によっても可能であると思われる。

【0012】本発明の一実施例によれば、本発明の医療装置は患者（家畜も含む）の体内例えば、食道、気管、結腸、胆汁管、泌尿器管等内に導入するのに適した構造体を有する。この構造体は、ベース材料とこの構造体上の少なくとも一部上に形成された生物適合材料をその構造体の表面の溝、孔、スロット等内に含む、そしてこの対生物作用材料上に少なくとも1つの多孔質層と対生物作用材料のない表面とを有する。この多孔質材料は、ポリマーと対生物作用材料がそこを介して制御しながら放出できるような充分な厚さを有する。

【0013】本発明の医療装置が脈管系で用いられる場合には、少なくとも1つの層内の対生物作用材料は、ヘパリン (heparin) あるいは、他の antiplatelet or 抗血栓剤 デキサタゾン (dexamethasone)、デキサタゾン アセテート (dexamethasone acetate)、デキサタゾン ナトリウム ホスハート (dexamethasone sodium phosphate)、他の デキサタゾン派生物 (dexamethasone derivative)、抗炎症ステロイド (anti-inflammatory steroid) である。さらに他種類の対生物作用材料も使用することができ、その一例としては、thrombolytics, vasodilators, antihypertensive agents, antimicrobials or antibiotics, antimitotics, antiproliferativ

es, antiseecretory agents, non-steroidal anti-inflammatory drugs, immunosuppressive agents, growth factors and growth factor antagonists, antitumor and/or chemotherapeutic agents, antipolymerases, antiviral agents, photodynamic therapy agents, antibody targeted therapy agents, prodrugs, sex hormones, free radical scavengers, antioxidants, biologic agents, radiotherapeutic agents, radiopaque agents and radiolabelled agents である。このような材料は、構造体に混合して堆積するか、あるいは構造体の異なる場所に別個に堆積することもできる。そしてこのような構造体は、必要によってはその上に対生物作用材料のみを有するようにしても良い。この対生物作用材料の主な制限としては、コーティングと少なくとも1つの多孔質層の上に蒸着あるいはプラズマ堆積の間、用いられる真空中に耐えるものでなければならない。言い換えるとこの対生物作用材料は、室温あるいは堆積温度において、蒸気圧が低くなければならない。

【0014】この少なくとも1つの多孔質層は、触媒不用の蒸気堆積 (vapor deposition) により形成されたポリアミド、ポリレン、バリレン派生物からなり、その厚さは約5,000から250,000オングストロームで、対生物作用材料を制御しながら放出できるような充分な厚さである。このバリレン (parylene) とは、p-xylyleneをベースにした気相重合化 (vapor phase polymerization) により生成されたポリマーの公知のグループの一般名称と、ポリマーの未置換形態の名称の両方を意味し、本明細書においては後者を用いる。バリレンあるいはそのバリレン派生物は、先ずp-xylyleneあるいは適当な派生物を適当な温度例えば950℃で先ず加熱してcyclic dimer di-p-xylylene (あるいはその派生物) を生成することにより生成される。このようにして得られた個体は、純粋な形で分離でき、その後破碎し、適当な温度(680℃)でピロライズ (pyrolyzed) されて、p-xylylene (あるいはその派生物) のモノマー蒸気を生成する。そしてこのモノマー蒸気を適当な温度 (例えば50℃以下) まで冷却し、所望の形態例えば対生物作用材料の少なくとも1つの層状に凝縮する。このようにして得られたポリマーは、 $(-CH_2C_6H_4CH_2-)_n$  の構造体を繰り返した形態をもち、ここでnは、約5,000で分子量は500,000の範囲内にある。

【0015】バリレンとバリレン派生物の蒸着 (vapor deposition) によるコーティングは、様々な医療用に公知のもので、様々な製造元 Specialty Coating Systems (100 Deposition Drive, Clear Lake, WI 54005), Para Tech Coating, Inc. (35 Arqonaut, Aliso Viejo, CA 92656), Advanced Surface Technology, Inc. (9 Linnet Circle, Billerica, MA 01821-3902) から市販されている。

【0016】この多孔質層は、プラズマ堆積 (plasma d

eposition) により形成することもできる。プラズマは真空中でのイオン化されたガスで無線周波数範囲の電気エネルギーにより励起される。ガスが真空中に保持されているため、プラズマ堆積プロセスは室温で行われる。このプラズマを用いて、poly(ethylene oxide), poly(ethylene glycol), and poly(propylene oxide), as well as polymers of silicone, methane, tetrafluoroethylene (including TEFLON brand polymers), tetramethyldisiloxane, and others のようなポリマーを堆積することができる。

【0017】本発明の他の実施例では、photopolymerizable monomers等の他のポリマー系も用いることができる。他のコーティング技術例えば、ディッピング (dipping), スプレー (spraying) を用いることもできる。

【0018】本発明の医療装置は、その構造体の上部に異なる種類の対生物作用材料の複数の層を含むこともできる。しかし同一の対生物作用材料は、同一の層内の異なる表面上に通常堆積されることは有り得ない。言い換えると本発明の装置の構造体の各表面は、それが最外側でない限り異なる対生物作用材料を担持 (carry) する。これらの付属の層は、互いに直接その上に形成することもでき、あるいは層の間の付属の多孔質ポリマー層より分離することもできる。さらにまた対生物作用材料の層は、異なる対生物作用材料の混合物を含んでも良い。この多孔質層は、バリレンあるいはバリレン派生物から構成されるのが好ましい。複数の種類の対生物作用材料は、異なる溶解度を有し、溶けづらい (dexamethasone) 対生物作用材料を含む層は、溶け易い (heparin) 対生物作用材料を含む層の上に形成されるのがよい。予想に反しこの構成では、dexamethasone のような溶けづらい材料のピットロでの放出レートを増加させ、一方同時にheparin のような溶け易い材料の放出レートを減少させることが分かった。

【0019】本発明の構造体は様々な方法で構成することができ、例えば、このような構成体は、生物適合性のある金属、例えばステンレス、ニッケル、銀、プラチナ、金、チタン、タンタル、イリジウム、タングステン、ニチノール、インコネル等から構成される脈管ステントとして形成することもできる。バリレンあるいは、バリレン派生物あるいは他の生物適合性ポリマーの50,000から500,000オングストローム厚の付属の非多孔質コーティング層を脈管ステントの直接上にかつ対生物作用材料の少なくとも1つの層の下に配置してもよい。この付属のコーティング層は、少なくとも1つの多孔質層よりも多孔質ではなく好ましくは、ほぼ多孔質ではない。即ち通常の使用状態においては、このステントをほぼ血液に対し、不浸透性にするのに充分な程度多孔質ではない。

【0020】本発明の第2の実施例においては、本発明は前述した注入可能な医療装置の製造方法であり、この



製造方法は、対生物作用材料の少なくとも1つの層をこの構造体の表面上に堆積するステップと前記対生物作用材料の層と対生物作用材料のない表面上に少なくとも1つの多孔質層を堆積するステップとを含み、この少なくとも1つの多孔質層は、ポリマー性でその厚さは、対生物作用材料を制御しながら放出するのに十分な程度である。実施例においては、少なくとも1つの多孔質層は、溶剤あるいは重合化触媒なしにモノマー蒸気から重合化され、加熱あるいは加熱補助手段（例えば可視光あるいは紫外線光）を必要とすることなく固化するものである。この少なくとも1つの対生物作用材料の層は、構造体の1つの表面上に例えばディッピング（dipping）、ローリング（rolling）、ブラッシング（brushing）、スプレーイング（spraying）、静電堆積（electrostatic deposition）のような方法により堆積しても良い。

【0021】本発明の第3の実施例は、人間あるいは動物の治療を行う方法であり、注入可能な医療装置を患者の体内に挿入し、この医療装置は、患者の体内に導入するのに適した構造体からなり、そしてこの構造体は、ベース材料から構成され、そしてこの本発明の方法は、予備的なステップ即ち構造体の1つの表面上に対生物作用材料の少なくとも1つの層を堆積し、この少なくとも1つの対生物作用材料層と対生物作用材料のない表面上に、少なくとも1つの多孔質層を堆積するステップを含み、この少なくとも1つの多孔質層は、対生物作用材料を制御しながら放出するのに十分な程度の厚さを有するポリマーからなる。

【0022】本発明の装置と方法は、患者の様々な場所例えば食道、気管、結腸、胆汁管、泌尿器管、脈管系に使用でき、さらにまた整形装置の注入あるいは置換に用いることができる。本発明の装置と方法は、適切な対生物作用材料を手術中あるいは手術後に信頼性良く分配でき、血管の急速な閉鎖および／または再狭窄を阻止できる。さらにまた、antithrombotic, an antiplatelet, an anti-inflammatory steroid あるいは他の薬剤をPTAによって開かれた血管の領域内に分配することができる。同様に、対生物作用材料を血管のルーメンあるいは他の対生物作用材料を血管内に分配できる。本発明の多孔質ポリマー層を用いることにより、長期と短期の両方に亘り注意深く制御しながら対生物作用材料の放出レートを十分に制御することができる。

【0023】

【発明の実施の形態】図1において本発明の注入可能な医療装置10は、患者（動物も含む）の体内に導入されるのに適した構造体12を有する。実施例として構造体12は、患者の脈管系に導入するのに適した脈管ステントとして形成されている。

【0024】この本発明のステントの構造体は、他の系例えば食道、気管、結腸、胆汁管、泌尿器管、中でも硬膜系に用いられる。別の例としては、この構造体12

は、従来の医療装置例えばステント、螺旋巻回のストランド、孔開きシリンダー等として形成することもできる。さらに又本発明により解決すべき問題点は、患者の体内に配置される装置のこれらの一部に関するものであり、挿入された構造体12は、必ずしも全体の装置である必要はなく単に脈管あるいは他の装置等の一部でも良い。したがって構造体12は、カテーテル、ワイヤガイド、カニョーラ、ステント、脈管グラフト、心臓ペースメーカーリード、リードチップ、心臓ディヒブリレート

リード（cardiac defibrillator lead）あるいはそのリードチップ、人工心臓、整形外科装置、注入装置、置換装置のような少なくとも一部として構成しても良い。【0025】さらにまたこの構造体12は、これらの部分の組み合わせとして構成することもできる。さらにまた構造体12は、Cook Incorporated, Bloomington, Indiana から市販されている Gianturco-Roubin FLEX-STENT coronary stent のような脈管ステントとして構成できる。このようなステントは、通常その長さは10-60mmで、その直径は患者の脈管系に挿入された際には、2-6mmまで拡張できる。特にGianturco-Roubin stentは、その長さが25mmで患者の体内に挿入されたときにはその直径が2-4mmの直径に拡張可能である。

【0026】これらのステント寸法は、心臓動脈に用いられるステントに適応可能である。患者の他の患部、例えば大動脈、食道、気管、結腸、胆汁管、泌尿器管等の他の患部に用いられるようなステントあるいはカテーテルはそれに適した上記のものとは異なる寸法のもので良い。例えば大動脈用、食道用、気管用、結腸用ステントは、その直径が最大25mmで、その長さは100mm以上である。

【0027】構造体12は、構造体12の意図した用途に適したベース材料14から構成される。このベース材料14は、生物適応性があるものが好ましいが、この構造体12が患者から充分に分離される場合には、細胞障害性あるいは他の毒性ベース材料も用いることも可能である。このような生物適合性のない材料でも、例えば放射性材料が治療されるべき特定の組織近傍内にカテーテルにより配置されるような放射線治療の場合には有効である。しかし通常の状況下では、構造体12のベース材料14は生物適応性があるものが好ましい。

【0028】様々な従来の材料がベース材料14として用いることができる。ある種の材料は構造体12を実際に形成するような心臓用ステント以外の構造体に対しより有効である。このベース材料14は、弾性あるいは非弾性のいずれでも良く、ベース材料14の上に形成されるポリマー層のフレキシビリティと弾性に依存する。このようなベース材料は、生物を劣化させる材料あるいは非生物劣化材料のいずれでもよく、又様々な生物劣化ポリマーが公知である。さらにまたある種の生物材（bio-



ogic agents) も構造体12のベース材料14として機能するような十分な強度を有する。

【0029】したがってベース材料14は、少なくとも以下に上げた材料の1つを含む。ステンレス(stainless steel)、タンタル(tantalum)、チタン(titanium)、ニチノール(Nitinol)、金、プラチナ、インコネル(inconel)、イリジウム(iridium)、銀、タングステン(tungsten)、あるいは他の生物適応金属あるいはこれらの合金、カーボン、炭素または炭素繊維、セルロースアセテート(cellulose acetate)、セルロースニチレート(cellulose nitrate)、シリコン、ポリエチレン、テラフタレート(teraphtalate)、ポリウレタン、ポリアミド、ポリエステル、ポリオルトエステル(polyorthoester)、ポリアンヒドライド(polyanhydride)、ポリエーテルスルホン(polyether sulfone)、ポリカーボネート(polycarbonate)、ポリプロピレン(polypropylene)、高分子重量ポリエチレン、ポリテトラフルオロエチレン(polytetrafluoroethylene)、あるいは他の生物適合ポリマー材料、あるいはこれらの混合物あるいはコポリマー(copolymer)、ポリラクティック酸(polylactic acid)、ポリグリコリック酸(polyglycolic acid)あるいはそのコポリマー、ポリアンヒドライド(polyanhydride)、ポリカプロラクトン(polycaprolactone)、ポリハイドロキシブチレート(polyhydroxybutyrate)バレレート(valerate)あるいは他の生物劣化型ポリマー、あるいはこれらの混合物あるいはコポリマー、タンパク質、エクストラセルラマトリックス成分(extracellular matrix component)、コラーゲン、ヒブリンあるいは他のバイオリジック剤、あるいはそれらの混合物の少なくとも1つを含む。ステンレスは、構造体12が脈管ステントとして構成される場合にはベース材料14の材料として最も好ましいものである。

【0030】構造体12が放射線透過材料例えばポリプロピレン、ポリエチレンのような材料から構成されている場合には、従来の放射線不透過コーティングを構造体12の上に形成する必要がある。この放射線不透過材料は、構造体12が患者の脈管系に挿入されている間あるいは挿入された後、X線あるいは蛍光線により構造体12の位置を示す手段を提供する。

【0031】本発明の注入可能な医療装置10は、構造体12の上に形成された少なくとも1つの対生物作用材料層18を有する。本発明ではこの少なくとも1つの対生物作用材料層18は、構造体12の一部の表面上に形成し、他の表面は、対生物作用材料を含有していないか、あるいは他の別の種類の対生物作用材料を含んでいるかのいずれかである。このようにして対生物作用材料、即ち薬剤が脈管ステントによりステントのルーメン表面から血流内に分配され、あるいは異なる治療薬がステントの血管表面に分配される。あらゆる種類の薬剤、医薬品等が層18の対生物作用材料として用いることが

できる。ただし、これらの薬剤は、蒸着(vapor deposition)とプラズマ堆積(plasma deposition)の間真空に耐えるものでなければならない。特に本発明の実施に際し、有益な薬剤は、ステントによる外科手術あるいは他の手術により開かれた血管の急速閉鎖および再狭窄を阻止あるいは改善するような材料である。血栓剤(thrombolytics) (血栓を凝解、破砕する)と抗血栓剤(antithrombotics) (血栓の形成を阻止する)が構造体12が脈管ステントと使われた場合に有益な対生物作用材料である。特に好ましい血栓剤は、urokinase, streptokinase, 組織 plasminogen 活性化剤である。また好ましい抗血栓剤(antithrombotics)は、heparin, hirudin, antiplateletsである。

【0032】ウロキナーゼは、人間の腎臓の細胞から得られるプラスミノゲン活性化酵素である。このウロキナーゼは、プラスミノゲンが繊維性トロンビ(fibrin thrombi)細胞性血栓を破壊するヒブリンリティックプラスミンに変換するのを助ける働きがある。

【0033】一方ヘパリンは、豚の腸の粘膜あるいは牛の肺から得られるmucopolysaccharide anticoagulantである。このヘパリンは、血の内生的抗血栓IIIの硬化を非常に高めることによる血栓阻止剤として機能する。血液凝固カスケード内の潜在的酵素は、繊維の形成に際し、触媒採用するキーである。そのため血栓を阻止することによりヘパリンは、繊維状血栓の形成を阻止する。あるいはヘパリンは、構造体12の最外側層に共役結合することもできる。かくしてヘパリンは、構造体12の最外側層を形成し、酵素として機能しながら容易には劣化せず、血栓阻止剤として活性状態を維持する。

【0034】他の機能を有する対生物作用材料も本発明の注入可能な医療装置10により体内に分配できる。例えば、methorexate として機能する抗増殖剤も平滑筋細胞の過剰増殖を阻止し、その結果血管の拡張された部分の再狭窄を阻止する。この抗増殖剤は、4から6カ月の期間に亘って供給されるのが好ましい。特にこの抗増殖剤の局所的分配は、脈管の成長により特徴づけられる様々な悪性患部の治療に適したものである。このような場合本発明の装置10は、腫瘍に対し比較的高いドーズ量の抗増殖剤を直接分配する手段を提供するために腫瘍の動脈供給部に配置できる。

【0035】カルシウムチャネルブロッカーあるいは硝酸塩のような血管拡張神経薬が、血管の痙攣(通常の血管治療後に発生する)を抑制する。この血管痙攣は、血管の損傷に反応して発生し、そしてこの血管痙攣は血管が治癒するにつれて減少する。したがって、血管拡張神経薬は、約2週間から3週間の期間に亘って供給されるのがよい。当然のことながら血管治療に伴う損傷は、血管の損傷(血管痙攣を引き起こす損傷)だけではない、そして装置10が心臓動脈以外の場所例えば大動脈、頸動脈、腎臓大動脈、腸骨大動脈あるいはその周辺に血管

痙攣を抑制するために導入される。

【0036】構造体12を心臓用ステント以外のものとして構成される場合には、様々な種類の対生物作用材料が用いられる。例えば、抗癌剤が装置10により局所的な腫瘍に塗布される。特に装置10は、高濃度で長期に亘り薬剤を腫瘍に直接分配するために血液を腫瘍に供給する動脈あるいはその近傍に配置することもできる。しかし、組織をそのような毒性に対し露出するのを制限しながら行う。このような薬剤は、治療薬で腫瘍の大きさを減少するような手術前デブルカー (debulker) あるいは病気の兆候を沈めるようなpalliativeである。本発明の対生物作用材料は、装置10全体に分配されるが、装置10内のルーメンを介して外部のソースから通路により分配されるものではない。本発明の対生物作用材料は、装置10内のルーメン内に放出され、あるいはこの装置10に接触する組織に放出され、そしてこのルーメンは、このような薬剤をそこを介して放出する。例えば、tamoxifen citrate, Taxol<sup>®</sup> or derivatives thereof Proscar<sup>®</sup>, Hytrin<sup>®</sup>, or Eulexin<sup>®</sup> が装置10の組織露出表面に塗布され、腫瘍例えば胸の組織等に分配するよう塗布される。

【0037】Dromocriptine mesylate or pergolide mesylateのようなドパミンあるいはドパミンアゴニストは、パーキンソン病のような神経性の治療に有益である。この装置10は、スランマス (thalamus) 内の局部治療用のスラミックサブスタニアニグラ (thalamic substantia nigra) の脈管供給内に配置される。

【0038】他の対生物作用材料も装置10により分配できる。したがって、層18内に含まれる対生物作用材料は、次の少なくとも1つを含むものである。ヘパリン (heparin)、共役ヘパリン (covalent heparin)、あるいは他のスロビンインヒビタ (thrombin inhibitor)、ヒルディン (hirudin)、ヒルログ (hirulog)、アルガトロバン (argatroban)、D-フェニルアラニル-L-ポリ-L-アルギニルクロロメチルケトン (D-phenylalanyl-L-poly-L-arginylchloromethyl ketone, あるいは他のアンチスロンボジェニック剤 (antithrombogenic agent)、あるいはそれらの混合物、ウロキナーゼ (urokinase)、ストレプトキナーゼ (streptokinase)、ティッシュプラズミンノゲンアクティビエータ (tissue plasminogen activator)、あるいは他のスロンボリティック剤 (thrombolytic agent)、あるいはそれらの混合物、ヒブリノリティック剤 (fibrinolytic agent)、バソスバズムインヒビタ (vasospasm inhibitor)、カルシウムチャネルブロッカー (calcium channel blocker)、ニトレート (nitrate)、ニトリック酸化物 (nitric oxide)、ニトリック酸化物プロモータ (nitric oxide promoter) あるいは他のバソディレータ (vasodilator)、アンティミクロbial剤 (antimicrobial agent) あるいは他のアンティバイオティック (antibiotic)、アスピリン (aspirin)、ティクロピダイン (ti

clopidine)、グリコプロテインIIb/IIIaインヒビタ (glycoprotein IIb/IIIa inhibitor) あるいは他の表面グリコプロテインレセプタ (surface glycoprotein receptors) のインヒビタ、あるいは他のアンチプレット剤 (antiplatelet agent)、コルキシン (colchicine) あるいは他のアンティミトティック (antimitotic)、あるいは他のマイクロチューブールインヒビタ (microtubule inhibitor)、ディメチルサルフォキシド (DMF)、レチノイド (retinoid) あるいは他のアンティセクレタリー剤 (anti secretory agent)、シトカラシン (cytochalasin) あるいは他のアクチンインヒビタ (actin inhibitor)、あるいはリモデリングインヒビタ (remodeling inhibitor)、デオキシリボヌクレック酸 (deoxyribonucleic acid)、アンティセンスヌクレオチド (antisense nucleotide) あるいは他のモリキュラージェネティックインタベンション剤 (agent for molecular genetic intervention)、メトトレキサ (methotrexate) あるいは他のアンティメタボライト (antimetabolite) あるいはアンチプロリファラティブ剤 (antiproliferative agent)、タモキシフェンシトレート (tamoxifen citrate)、タクソール (taxol) (登録商標) あるいはその派生物、あるいは他のアンティキャンサーセモセラニューティック剤 (anti-cancer chemotherapeutic agents)、デキサメサゾン (dexamethasone)、デキサメサゾンソーディウムホスファート (dexamethasone sodium phosphate)、デキサメサゾンアセテート (dexamethasone acetate) あるいは他のデキサメサゾン派生物 (dexamethasone derivative)、あるいは他のアンティインフラメトリーステロイド (anti-inflammatory steroid) あるいは非ステロイドアンティインフラメトリー剤 (non-steroidal anti-inflammatory agent)、サイクロスポリン (cyclosporin) あるいは他のイムノサプレッシブ剤 (immunosuppressive agent)、トラビラル (P D C F アンタゴニスト)、グロースファクタ (growth factor) あるいはアンティグロースファクタ抗体 (anti-growth factor antibody)、あるいは他のグロースファクタアンタゴニスト (growth factor antagonist)、ドパミン (dopamine)、ブロムクリプティンメシレート (bromocriptine mesylate)、ベルゴライドメシレート (pergolide mesylate) あるいは他のドパミンアゴニスト (dopamine agonist)、<sup>60</sup>Co、<sup>132</sup>I、<sup>125</sup>I、<sup>131</sup>I、<sup>90</sup>Y、<sup>90</sup>Tc あるいは他のラディオセラピューティック剤 (radiotherapeutic agent)、イオデン含有化合物、バリウム含有化合物、金、タンタル、プラチナ、タングステンあるいは他の放射線不透過剤として機能する他の重金属、ペプチド (peptide)、プロテイン、エンジミ (enzyme)、エクストラセルラマトリックスコンポーネント (extracellular matrix component)、セルラーコンポーネント (cellular component) あるいは他の生物ロジック剤、カプトプリ (captopril)、エナラプリ (enalapril) あるいは他のアンジオテン

シン変換エジム(angiotensin converting enzyme) (ACE) インヒビタ(inhibitor), アスコビク酸(ascorbic acid), アルファトコフェロール(alpha tocopherol), スーパーオキシジスムターゼ(superoxide dismutase), ディフェロキサミン(deferoxamine), 21-アミノステロイド(ラサロイド)(21-amino steroid(lasareoid))あるいは他の自由ラディカル<sup>14</sup>C-, <sup>1</sup>H-, <sup>111</sup>I-, <sup>125</sup>I-, <sup>125</sup>P-あるいは<sup>32</sup>S-放射線同位元素形態あるいは前述の他の放射線同位元素, エストロゲンあるいは他のセックスホルモン, AZTあるいは他のアンチポリマーラーゼ(antipolymerases), アシクリバー(acyclovir), ファミシリクロバー(famciclovir), リマンタジンハイドロクロライド(rimantadine hydrochloride), ガンシクロヴィアナトリウム(ganciclovir sodium)あるいは他のアンチヴィラル剤(antiviral agents), 5-アミノレボリク酸(5-aminolevulinic acid), メタテトラヒドロキシフェニルクロリン(meta-tetrahydroxyphenylchlorin), ヘキサデカフルオロ鉛フタロシナニン(hexadecafluoro zinc phthalocyanine), テトラメチルヘマトロフィリン(tetramethyl hematoporphyrin), ロダミン(rhodamine) 123あるいは他のフォトダイナミックセラピー剤(photodynamic therapy), シュードモナスアウルゲジノサエキシトニンA (Pseudomonas aeruginosa exotoxin A)に対するIgG2カッパ抗体およびA431エピデモイドカルシノマセル(epidermoid carcinoma cells)との反応するIgG2カッパ抗体, サボリンと共役ノラドレネジックエンジミドバミンベーターハイドロキシラーゼ(noradrenergic enzyme dopamine beta-hydroxylase)に対するモノクロナル抗体あるいは他の抗体ターゲットセラピー剤, ジェンセラピー剤(gene therapy agents), エナラビル(enalapril)と他のブルドラグ(prodrugs), あるいはこれらのいずれかの混合物の少なくとも1つを含む

【0039】この層18は、構造体12の全表面積に亘りcm<sup>2</sup>当たり、約0.1mgから8mgそしてより好ましくは1mgから4mgの対生物作用材料を有している。この全表面積とは、構造体の全部について計算されたもので、必ずしも実際の特定の形状の表面積を意味するものではない。

【0040】構造体12が脈管ステントとして形成された場合には、層18の対生物作用材料としては、ヘパリンと anti-inflammatory steroids で dexamethasone あるいはその派生物あるいはヘパリンとこのようなステロイドの混合物を含む。

【0041】本発明の装置10は、層18と対生物作用材料のない表面の上に少なくとも1つの多孔質層20を有する。この多孔質層20の目的は、注入可能な医療装置10が患者の脈管系内に配置されたときに、対生物作用材料を制御しながら放出するためのものである。この多孔質層20の厚さは、このような制御が可能のように

選択される。

【0042】特に多孔質層20は、層18の上に好ましくは蒸着(vapor deposition)により堆積したポリマーから構成される。プラズマ堆積でも行うことができる。好ましくは多孔質層20は、溶剤、触媒、あるいは類似の重合化促進剤を含まない蒸気から重合化されたものである。さらに多孔質層20のポリマーは、固化剤のような作用なくあるいは加熱あるいは可視光線、紫外線、超音波等を適応することなく気相から凝縮した際に自動的に重合化するものである。多孔質層20のポリマーは、ポリイミド、バリレン、あるいはバリレン派生物である。

【0043】バリレンあるいはバリレン派生物が堆積されると比較的大きな孔を有する繊維性のメッシュに似たネットワークを構成する。さらに又堆積されると多孔質層20は、厚くなるだけではなく、バリレンあるいはバリレン派生物が既存の孔をさらに小さくするように以前に形成された孔内に堆積されると考えられる。バリレンあるいはバリレン派生物の堆積を注意深く精密に制御することにより、層18からの対生物作用材料の放出レートを緊密に制御できる。このため対生物作用材料は、多孔質層20内に分散するのではなく多孔質層20の下に形成される。しかし、この多孔質層20は、注入可能な医療装置10を形成する間即ち装置10をカテーテル内に挿入し、患者の脈管系に挿入する間層18を保護する。

【0044】本発明の注入可能な医療装置10は、構造体12と層18との間にさらに付加コーティング16を有する。この付加コーティング16は、医療用のプライマーであるが、付加コーティング16は多孔質層20と同一のポリマーから構成されるのが好ましい。しかし、付加コーティング16は多孔質層20よりも気孔が少なく、そしてより好ましくは実質的に気孔がない状態である。この「実質的に気孔がない状態」とは、付加コーティング16が構造体12のベース材料14と10が使用中に露出される血液との間の相互作用を阻止するのに十分な程度不浸透性である。この実質的に多孔質ではない付加コーティング16を用いることにより、毒性のベース材料14を用いることができる。構造体12のベース材料14は、生物適応性があるが、実質的に多孔質ではない付加コーティング16を用いることによりこのベース材料14を血管から隔離することもできる。

【0045】本発明の範囲内でのアプリケーションを見いだし得る他のポリマー系は、少なくとも1つの交差リンク可能なC-C (Carbon to Carbon) の二重ボンドを有し、非ガス状のポリマー可能なエチレン状の未飽和化合物からなり、大気圧で100℃の沸点とその分子量が100-1500でより高い分子用の添加ポリマーを形成できる液状モノマーのような photopolymerizable モノマーからの派生物ポリマーを含む。特にまたこのモノ

マーは、addition photopolymerizable polyethylenically unsaturated acrylic or methacrylic acid ester containing two or more acrylate or methacrylate groups per molecule or mixtures thereof. このような多機能アクリレートの例としては、エチレングリコール (ethyleneglycol) ディアクリレート (diacrylate)、トリメチロプロパン トリアクリレート (trimethylolpropane triacrylate)、ペンタエリトリール テトラアクリレート (pentaerythritol tetraacrylate) または、1-6ヘキサネジオール ディメタクリレート (1,6-hexanediol dimethacrylate) と、ディエチレングリコール ディメタクリレート (diethyleneglycol dimethacrylate) である。

【0046】ある種の応用に対し、有効なモノアクリレートは以下のようなものである。nブチル-アクリレート (n-butyl-acrylate)、nブチル メタクリレート (n-butyl methacrylate)、2-エチルヘキシル アクリレート (2-ethylhexyl acrylate)、ロウリル アクリレート (lauryl-acrylate)、2-ヒドロキシ プロピル アクリレート (2-hydroxy-propyl acrylate)。少量のアミド (amides) (メタ) アクリル酸 (methacrylic acid) 例として、Nメチロール アタアクリアミドブチルエーテル (N-methylol methacrylamide butyl ether) は化溶性である。Nビニル 化合物 (N-vinyl compounds) 例として、Nビニル ピロリドン (N-vinyl pyrrolidone)、アリハティック モノカルボキシ酸 (aliphatic monocarboxylic acids) のビニルエステル (vinyl esters)、例として、ビニルオレアテ (vinyl oleate)、ビニルエーテル (vinyl ethers) ディオール (diols) 例として、ブタネオジオール-1,4-ビニル エーテル (butanediol-1,4-divinyl ether) とアリル エーテル (allyl ether) アリル エステル (allyl ester) 等が適当である。また他のモノマーとしては、di- or polyepoxides such as butanediol-1,4-diglycidyl ether or bisphenol A diglycidyl ether with (meth)acrylic acid の反応性生成物である。媒体を分配するような photopolymerizable liquid の特性は、モノマーあるいはその混合物を適宜選択することにより、その特定の目的に合わせて変更可能である。

【0047】他の有益なポリマー系は、ステントが注入された際に血管に対する損傷を最小にし、生物適応性のあるポリマーである。このポリマーは、生物安定性があるかあるいは生物吸収性のあるポリマーで、それはポリマーの安定性の程度と放出のレートに依存する。そして生物吸収性のポリマーは、この実施例には特に好ましいもので、その理由は生物安定性ポリマーとは異なり、注入後長い間悪影響を生成することがないからである。このような生物吸収性ポリマーの例としては、poly(L-lactic acid)、polycaprolactone、poly(lactide-co-glycolide)、poly(hydroxybutyrate)、poly(hydroxybutyrate

-co-valerate), polydioxanone, polyorthoester, polyanhydride, poly(glycolic acid), poly(D,L-lactic acid), poly(glycolic acid-co-trimethylene carbonate), polyphosphoester, polyphosphoester urethane, poly(amino acids), cyanoacrylates, poly(trimethylene carbonate), poly(iminocarbonate), copoly(ether-esters) (e.g., PEO/PLA), polyalkylene oxalates, polyphosphazenes and biomolecules such as fibrin, fibrinogen, cellulose, starch, collagen and hyaluronic acid である。また、例えばポリウレタン、シリコン、ポリエステルのような長期間の組織反応の低い生物安定性ポリマーを用いることができる。そして他のポリマーもまたそのポリマーがステント上で分解し、固化し、重合化するならば用いることができる。このような生物安定性ポリマーの例としては、polyolefins, polyisobutylene and ethylene-alphaolefin copolymers; acrylic polymers and copolymers, vinyl halide polymers and copolymers, such as polyvinyl chloride; polyvinylethers, such as polyvinyl methyl ether; polyvinylidene halides, such as polyvinylidene fluoride and polyvinylidene chloride; polyacrylonitrile, polyvinyl ketones; polyvinyl aromatics, such as polystyrene, polyvinylesters, such as polyvinyl acetate; copolymers of vinyl monomers with each other and olefins, such as ethylene-methyl methacrylate copolymers, acrylonitrile-styrene copolymers, ABS resins, and ethylene-vinyl acetate copolymers; polyamides, such as Nylon 66 and polycaprolactam; alkyd resins, polycarbonates; polyoxymethylenes; polyimides; polyethers; epoxy resins, polyurethanes; rayon; rayon-triacetate; cellulose, cellulose acetate, cellulose butyrate; cellulose acetate butyrate; cellophane; cellulosenitrate; cellulose propionate; cellulose ethers; and carboxymethyl cellulose である。

【0048】プラズマ堆積 (plasma deposition)、気相堆積 (vapor phase deposition) は、ステント表面上に様々なコーティングを施す好ましい方法であるが他の技術も用いることができる。例えばポリマー溶剤をステントに塗布し、この溶剤を蒸発させ、それによりステントの表面にポリマーのコーティングを施すこともできる。通常、この溶剤をステントの表面にスプレーにより塗布することあるいはステントを溶剤の中に浸漬することにより塗布することもできる。浸漬あるいはスプレーによる塗布によるアプリケーションの選択は、粘土と溶剤の表面張力によって決まるものであるが、エアブラシから得られるような細かいスプレーは、最大の均整をもってコーティングすることができ、ステントの表面に塗布されるコーティング材料の量を最もよく制御できるものである。スプレーによる塗布あるいは浸漬によるコ

ーティングの形成のいずれにおいても複数のアプリケーションのステップを用いて、ステント表面への均一なコーティングと制御を行うことが望ましい。

【0049】層18がヘパリンのような溶融可能な材料で、多孔質層20がバレンあるいはバレン派生物から構成される場合には、多孔質層20は好ましくは5,000から250,000オングストロームの厚さで、さらに好ましくは5,000から100,000オングストロームの厚さで、最も最適な場合は、50,000オングストロームの厚さである。付加コーティング16がバレンあるいはバレン派生物から形成される場合には、この付加コーティング16は、50,000から500,000オングストローム厚で、さらに好ましくは100,000から500,000オングストローム厚で、最適なものは200,000オングストローム厚である。

【0050】層18がヘパリンのような溶融材料を含む場合には、層18は、構造体12の全表面に亘り、 $\text{cm}^2$  当たり1-4mgの対生物作用材料を含むことが好ましい。これによりピトロでヘパリンが、1日当たり通常の血流速度で0.1から0.5 $\text{mg}/\text{cm}^2$ の範囲の放出レートを有し、さらに好ましくは1日当たり0.25 $\text{mg}/\text{cm}^2$ を有する。dexamethasoneの溶融度は、ヘパリンを含むあるいは含まないに関わらず、dexamethasone sodium phosphateのような溶融可能な派生物と混合することにより調整できる。

【0051】図2に示すように本発明の装置10は、単一の層18を含むものに限定されるものではない。例えば装置10は、構造体12の上に第2の対生物作用材料層22を有する。この第2の対生物作用材料層22は、層18の対生物作用材料とは必ずしも異なる材料である必要はない。ただし、中間の第2の多孔質材料層24を介さず装置10の同一表面上に配置してはならない。層18と22に異なる材料を用いることにより、装置10は単一の治療機能以上の効果がある。

【0052】さらに本発明の装置10は、対生物作用材料層18と22との間に第2の多孔質材料層24を有する。層18は、構造体12の上に形成されている。他の表面は対生物作用材料がないか、あるいは異なる対生物作用材料を含むことができる。第2の多孔質材料層24は、層18と22内の対生物作用材料に対し、異なる放出レートを与える。同時にまた別法として、装置10は層18と第2の対生物作用材料層22内に互いに異なる溶融度を有する対生物作用材料を含むことができる。このような場合第2の対生物作用材料層22は、溶融しづらい対生物作用材料を含む第2の層22を溶融し易い対生物作用材料からなる層18の上に形成するのが好ましい。別の例としては対生物作用材料層18は、孔、溝、スロット等の中に配置することもできる。

【0053】例えば装置10の構造体12が脈管ステン

トとして形成された場合には、層18は溶融可能ヘパリンを含み、第2の層22がより溶解しづらいdexamethasoneを含むのが好ましい。予測に反してこのヘパリンは、dexamethasoneの放出を促し、その放出レートは、ヘパリンが存在しない場合のdexamethasoneの放出レートの何倍にも及ぶものである。このヘパリンの放出レートは低く、dexamethasoneの放出レートの増加以上にはるかに低いものである。特に、dexamethasoneが上記の寸法の多孔質層20の下に形成された場合には、その放出レートは、無視できるものでありそして充分な放出レートは、多孔質層20の厚さが1/10以下となった場合にのみ得られるものである。これに対し、dexamethasone性の層22がヘパリン性の層18の上でかつ上記の寸法の多孔質層20の下に形成された場合には、dexamethasoneは、1日当たり1-10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ の所望のレートでもって放出できる。さらに予測したのとは異なり、このdexamethasoneの放出レートの増加は、全てのヘパリンが層18から放出された後でさえも維持されると考えられている。

【0054】対生物作用材料層18および/または22は、多孔質層20および/または24の形成とは独立して装置10に形成することができる。装置10を患者の脈管系に導入する前に、層18および/または22から対生物作用材料を多孔質層20および/または24に混合することは、意図したものではなく単なる偶然である。これによりトリマー層内の単一の対生物作用材料の分配以上に対生物作用材料の放出速度に亘りより厳密な制御が可能となる。

【0055】装置10は、複数の層18と22が存在する場合には、第2の多孔質材料層24を含む必要はない。図3に示すように層18と22とは多孔質層により分離される必要はなく直接接して形成することも可能である。この実施例においては、溶融し易い対生物反応材料を有する層18の上に溶融しづらい対生物反応材料の22を配置している。

【0056】第2の多孔質材料層24が存在するか否かとはに関わらず、層18と22は構造体12の全表面上に1 $\text{cm}^2$  当たり0.5から2.0mgだけそれぞれヘパリンとdexamethasoneを含むことが好ましい。構造体12上の層18と22の全量は、約1-4 $\text{mg}/\text{cm}^2$ の範囲内にあるのが好ましい。

【0057】ある種のdexamethasoneの派生物、例えばdexamethasone sodium phosphateは、dexamethasoneそのものよりもより溶融し易い。より溶融し易いdexamethasoneの派生物を本発明の装置10内で対生物作用材料として用いる場合には、多孔質層20の厚さ(と第2の多孔質材料層24との)の厚さは、それに応じて調整しなければならない。

【0058】装置10の構成は、様々な応用分野に用いられるように適宜変更することが可能である。例えば装

10

20

30

40

50

置10は、さらに同一あるいは異なる対生物作用材料の層を含むこともできる。これらの対生物作用材料の付属の層は、多孔質層により分離していてもあるいはされていなくてもよい。別の構成としては、付属の多孔質層が対生物作用材料の付属の層の一部のみを分離してもよい。さらにある種の対生物作用材料を装置10の構造体12上の一部の上に形成してもよくまた別の種類の対生物作用材料を装置10の構造体12の異なる部分の内に形成することもできる。

【0059】別の構成としては、装置10は、付加コーティング16を全く含む必要もない場合がある。このような構成を図4に示す。同図において、層18は、構造体12のベース材料14の上に直接形成することもできる。このような場合、ベース材料14を表面処理あるいは表面活性化して、ベース材料14上に対生物作用材料の接着あるいは堆積を促進するようにするのが好ましい。この行程は特に多孔質層20を堆積する前に行うのがよい。表面処理および表面活性化処理は、選択的に対生物作用材料の放出レートを変更することができる。このような処理を用いて、ベース材料14上の付加コーティング16の堆積あるいは接着を向上させることができる。この付加コーティング16そのものあるいは第2の多孔質材料層24そのものは、同様に処理して層18の堆積あるいは接触を向上することもでき、さらにまた対生物作用材料の放出レートをより精密に制御することもできる。

【0060】表面処理の有効な方法は、様々なプロセスが含まれ、例えばエッチング、穴あけ、切断、剥離、溶融剤の処理、プライマコーティングの塗布、表面活性剤の塗布、プラズマ処理、イオン注入、共役結合等の物理的修正を含む。

【0061】対生物作用材料層18を付加コーティング16の表面に堆積する前に付加コーティング16をプラズマ処理するのが好ましい。このプラズマ処理により対生物作用材料の接着力を向上させ、さらにまた対生物作用材料の接着量を増加させ、対生物作用材料がより均一の層となるように堆積させることもできる。たとえば、ヘパリンのような吸水性材を疎水性あるいは濡れづらい未修正バリレン表面に堆積することは極めて困難である。しかし、プラズマ処理によりバリレン表面を吸湿性にし、ヘパリンを容易にその上に堆積するようにすることもできる。

【0062】多孔質層20と24のいずれも上記の方法により表面処理し、対生物作用材料の放出レートおよび/または層の表面の生物適応性を改善することもできる。例えば、ポリエチレン酸化物、phosphatidylcholineあるいは共役結合した対生物作用材料の形成、例えば多孔質層20および/または24への共役接着ヘパリンは、この層の表面をより血液に対し適合性を有するようにすることもできる。同様にプラズマ処理あるいは多孔

質層20および/または24へのハイドロゲルコーティング(hydrogel coating)はこれらの表面の表面エネルギーを変え、好ましくは表面エネルギーを20-30 dyne/cmの範囲内に変更し、それによりその表面を対生物適応性を有するようにすることができる。

【0063】次に図5において、本発明の装置10は、機械的結合機能を有するコネクタ26と付加コーティング16とベース材料14とを有する。このコネクタ26は、(a)多孔質層20と24のいずれか一方と、(b)多孔質層20と24の他のいずれか一方との間に形成される。このコネクタ26は、付加コーティング16、多孔質層20および/または24を互いにあるいはベース材料14に信頼性よく接着させる。コネクタ26は、構造的な一体性を装置10に提供し、特に対生物作用材料層18および/または多孔質層20の対生物作用材料が患者の体内に完全に放出された後接着させる機能を有する。

【0064】図を簡略化するために図5のコネクタ26は、多孔質層20をベース材料14に接着するベース材料14の複数の突起部として示されている。しかしコネクタ26は別の構成としては、多孔質層20から対生物作用材料層18を介してベース材料14に突出してもよい。いずれの場合においても単一の層18は、コネクタ26によりいくつかのセグメントに分割され、多孔質層20とベース材料14との間に形成される。

【0065】このコネクタ26は、同時にまた異なる対生物作用材料を装置の表面の異なる領域に区分する機能も有する。このコネクタ26の形成方法は、様々な方法で形成できる。例えば、コネクタ26はベース材料14と共に単一のピースとして構造体12内に最初に形成する際に形成することもできる。代わりにコネクタ26は、個別の部品例えば、既存の構造体12に付加されるブリッジ、支柱、ピン、スタッドとして形成することもできる。またコネクタ26は、ベース材料14上への組み込まれた部分、肩部、台部、ボッドあるいはバンとして形成することもできる。別法として複数のコネクタ26の所望の場所の間にあるベース材料14の一部をエッチング、機械的加工等により除去することもでき、そして対生物作用材料層18をその間に形成してもよい。さらにまたコネクタ26は、以前に形成された対生物作用材料層18の一部をエッチングにより取り除きあるいは機械加工により取り除くことによりベース材料14の方向に向いて延ばすように構成し、これにより多孔質層20が蒸着あるいはプラズマ堆積で直接ベース材料14の裸の部分に堆積する用になることもできる。ベース材料14の一部を露出して多孔質層20に直接接合する別の方法は当業者に公知である。

【0066】図6と7に示すような他の実施例においては、対生物作用材料層18は、構造体12を構成するベース材料14の一表面上に形成することもできる。図7

は、最外側の表面に形成される多孔質層20をコイル状にする前の平面状態の装置10を示す。図6のAのベース材料14の一表面状に形成された対生物作用材料層18は、複数の異なる薬剤でもよい。例えば装置10は、患者の体内の腫瘍近くに形成されるステントで、薬剤例えばtamoxifen citrateあるいはTaxolを腫瘍に直接分配するようなものでもよい。多孔質層20は対生物作用材料層18の上に形成され、より平滑な表面を提供し、同時にまた対生物作用材料層18の放出レートをより細かく制御している。図6のAに示すように、この装置の反対側表面は、多孔質層20に共役結合したヘパリン18'を有している。特にこの表面は、血管のルーメンに当接して抗血栓効果と血液との適合性を提供している。第3の異なる種類の対生物作用材料層18とは異なる対生物作用材料を、ベース材料14の共役結合したヘパリン、あるいは多孔質層20に分離された他の共役結合した対生物作用材料と同一側の対向する表面に堆積してもよい。

【0067】図6のAに示された本発明の様々な実施例を図6のBに示す。2つの対生物作用材料18と18'が構造体12のベース材料14の同一表面に形成されている。多孔質層20が対生物作用材料18と18'およびベース材料14の対生物作用材料のない表面上に堆積される。この実施例は、装置10が挿入される組織に例えば炎症剤と抗ウィルス剤の2つの薬剤を分配するのが好ましい場合に適応される。さらにまた対生物作用材料がない阻止の対向する表面も薬剤例えば抗血栓剤を堆積するのに利用できる。

【0068】複数の対生物作用材料層と多孔質層を装置10に形成することもできるが、阻止の全厚と複数の層の接着性が問題とはなる。

【0069】本発明の他の実施例においては、本発明の装置は、対生物作用材料を含む用に孔を有する。この実施例を図8、9、10に示す。図8は図7のステントのアームを示し、このアームは対生物材料がその中に含まれるホール28を有する。図9においては、対生物作用材料18はホール28内に含まれ、一方ベース材料14は付加コーティング16を有し、さらに多孔質層20は、そこを通して拡散する対生物作用材料18に対する最外側の層を形成する。他の実施例においては溝が切削、エッチング、スタンピングにより阻止のベース材料14内に形成され、そこに対生物作用材料18が含まれる。この実施例を図10に示す。同図において溝は、スロットあるいはグローブのかたちでベース材料14の表面状に形成される。このような構成は、放出されるべき対生物作用材料18の量とその放出速度をより細かく制御できる利点がある。例えば、V字形の溝(図10のDに示す)は、対生物作用材料18を少量だけ含むことができ、図10Bに示すような正方形の溝に比較してその形状に沿ったレートでもって放出できる。正方形の溝

は、より均一で線形の放出レートを有する。

【0070】孔、溝、スロット、グローブ等を装置10の表面状に形成するには様々な技術を用いて行うことができる。このような技術には、ドリル、切断、例えばレーザー切断、電子ビーム、機械加工等あるいはフォトリソ、エッチング等により孔開けあるいは溝形成ができる。

【0071】装置10の表面にコーティングされた上述の対生物作用材料を、本発明の開口内に含むよう形成することもできる。同様に対生物作用材料の層と多孔質層を本発明の装置の外側表面に塗布あるいは形成したり、あるいは前述したようにヘパリンを図9の装置の表面に共役結合させて形成することもできる。

【0072】次に本発明の装置10の製造方法について述べる。本発明の方法は、構造体12の上に対生物作用材料層18を形成し、その後この対生物作用材料層18の上に多孔質層20を形成(好ましくは蒸着あるいはプラズマ堆積)するステップを含む。この多孔質層20は、対生物適応性のあるポリマーから形成され、その厚さは対生物作用材料を制御しながら放出できるのに十分な厚さである。好ましくは、この付加コーティング16が先ず蒸着により構造体12のベース材料14上に形成される。このような形成は、di-p-xylyleneあるいはその派生物を準備し、そしてこのdi-p-xylyleneあるいはその派生物を昇華し、破碎によりモノマー上のp-xylyleneあるいはモノマー上の派生物を生成し、そのモノマーをベース材料14の上に同時に堆積し重合化している。この堆積ステップは真空中で行われ、ベース材料14はこの堆積ステップの間、室温近傍に保持される。この堆積は、ポリマー用の溶剤あるいは触媒が存在しない状態でおよび重合化を助けるような他の作用の存在しない状態で行われる。この堆積ステップを実行する好ましい派生物はdichloro-di-p-xylyleneである。バリレンあるいはバリレン派生物は、上記の厚さで塗布されるのに好ましく、その結果いずれにしても多孔質層20よりは多孔質ではない付加コーティング16を生成できる。付加コーティング16の成分により必要とされる場合には、この付加コーティング16はその後適当な方法により、例えばプラズマ処理により表面処理される。

【0073】その後所望の少なくとも1つの層18が構造体12の一表面上に形成され、特に付加コーティング16の上に形成される。この形成ステップは、様々な方法で例えば、ディッピング、ローリング、ブラッシング対生物作用材料の混合物を付加コーティング16にスプレーすることによりあるいは液体混合物あるいは乾燥粉末の静電堆積によりあるいは他のいずれかの方法により形成できる。

【0074】対生物作用材料の混合物を揮発性流体にして、構造物の上に塗布しその後蒸発させることにより流体を取り除くことによって行うのが特に便利である。へ



バリレンおよび／またはdexamethasone およびその派生物を対生物作用材料として機能する場合には、この流体としてはエチルアルコールが好ましい。この対生物作用材料は、上記した量だけ塗布することが好ましい。

【0075】構造体12の上に対生物作用材料層18を堆積する他の方法も等しく用いることができる。しかし、重要なことは対生物作用材料は、多孔質層20が対生物作用材料層18の上に形成されるまで物理的にその位置に位置していればよいということである。これにより対生物作用材を装置の上に保持しておくキャリア、表面活性剤、化学結合剤等の使用を回避できる。このような方法で用いられる添加剤は、毒性があり、対生物作用材の品質を劣化させたり、変えたいし、効果をなくす可能性があり、特に毒性さえも変化させてしまうことができる。しかし必要によっては他の方法も対生物作用材料層18を堆積するのに用いることができる。

【0076】対生物作用材料を構造体12の表面上に平滑フィルムとしてあるいは粒子層として形成することもできる。さらにまた複数で異なる種類の対生物作用材料を異なる表面が異なる対生物作用材を含むような方法で形成することもできる。後者の場合粒子は装置10の特性に影響を及ぼす、例えば最上層である多孔質層20の平滑さ、装置10の形状、対生物作用材料層18が堆積される表面領域、対生物材料の放出速度、対生物作用材料層18の塊や不連続の形成、対生物作用材料層18の接着の均一性と強度や他の特性に影響を及ぼす。例えば微細化した対生物作用材料即ち小さな粒子サイズに処理された材料（例えば直径が10μm以下のもの）を用いるのが好ましい。しかし、対生物作用材料は、微細なカプセル化粒子として堆積し、liposomes 上で分散し、小さなキャリア粒子内に吸収させる用にしてもよい。

【0077】さらにまた別の実施例においては、対生物作用材料を構造体12の表面上に特定の形状パターンで形成することもできる。例えばステントの先端あるいはアームには対生物作用材料がなく、この対生物作用材料は平行なラインで形成し、特に2種類以上の対生物作用材料を同一の表面に平行なラインとして形成することもできる。

【0078】一旦対生物作用材料層18が形成されると、その後多孔質層20がこの対生物作用材料層18上に付加コーティング16の形成と同一方法で形成される。バリレンあるいはバリレン派生物のようなポリマーは、上記よりもより薄く多孔質層20を生成するように形成することができる。

【0079】他の層例えば第2の対生物作用材料層22あるいは第2の多孔質材料層24を適当な順序であるいは同一の方法で形成することもできる。

【0080】ポリイミドも多孔質層20、24および／または付加コーティング16としてバリレンあるいはその派生物と同様な方法により蒸着により堆積することも

できる。例えば、poly(ethylene oxide), poly(ethylene glycol), poly(propyleneoxide), silicone, or a polymer of methane, tetrafluoroethylene or tetramethyl-disiloxaneのようなポリマーのプラズマ堆積技術は、本発明の製造に際しても適用できる。

【0081】対生物作用材料の放出を制御する他の技術は、monodispersedされたポリマー粒子、即ちporogensを装置10の表面上に多孔質層20の堆積の前に堆積することを含む。多孔質層20が堆積され固化した後、porogensが適当な溶剤で分解し、外側コーティング層に溝あるいは孔を形成して、下の対生物作用材料の通過を容易にする。

【0082】本発明の方法が従来の方法に対し改良された点は、患者の体内に装置10を挿入するステップに際し、患者の脈管に導入するのに適した構造体12を有する装置10と、この構造体12がベース材料14を含むような従来の方法に対し改善されている点である。そして本発明の方法は、対生物作用材料層18を構造体12の表面に予め堆積し、その後多孔質層20を対生物作用材料層18の上に堆積し、そしてこの多孔質層20はポリマーからなり対生物作用材料を制御しながら放出できる程度充分な厚さを有する点が改良されている。

【0083】本発明の方法は、2つの堆積ステップを実行する。本発明の方法によれば、多孔質層20を堆積するステップは、モノマー蒸気（好ましくはバリレンあるいはバリレン派生物）から溶剤あるいは触媒を利用することなく、多孔質層20を重合化するステップを含む。さらにまた本発明の方法は、構造体12と対生物作用材料層18との間に付加コーティング16を堆積するステップを含む。

【0084】本発明による治療方法は、注入可能な医療装置10を患者の脈管系に挿入することにより完了する。多孔質層20と24は、患者の体内に自動的に対生物作用材料をコントロールしながら対生物作用材料を放出する。

【0085】

【発明の効果】以上述べたように本発明は、注入可能な医療装置により、対生物作用材料を患者の体内に正確に制御しながら放出することができる。さらにポリイミド、バリレン、バリレン派生物等からなる付加コーティング16、多孔質層20、24は、他のポリマー層の厚さに比較して極めて薄い。そのため構造体12上の全体のコーティング層の大部分は、対生物作用材料からなる。これにより比較的大量の対生物作用材料を患者に投与することができる。このことは患者の様々な体内に手術中あるいは手術後投入することができる。特にPTAにより開かれた領域に抗血栓剤あるいは他の薬剤を配布することにより、血液の急速閉鎖および／または再狭窄を阻止することができる。さらにまた本発明は、長期と短期の両方に亘り対生物作用材料放出レートを制御でき



る。さらにまた対生物作用材料が他の従来のポリマーコーティングにより、劣化されるを阻止することができる。

【0086】さらにまた本発明の対生物作用材料は、装置の一部あるいは全部に塗布してもよく、同時にまた同一領域あるいは異なる領域に塗布してもよい。またさらに別の異なる対生物作用材料を異なる場所あるいは同一の場所に塗布することもできる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の第1実施例の断面図

【図2】本発明の第2実施例の断面図

【図3】本発明の第3実施例の断面図

【図4】本発明の第4実施例の断面図

【図5】本発明の第5実施例の断面図

【図6】本発明の第6実施例の断面図

\*【図7】本発明の第7実施例の断面図

【図8】図7の拡大上面図

【図9】図8の線9-9に沿った拡大断面図

【図10】図8の線10-10に沿った拡大断面図

【符号の説明】

10 注入可能な医療装置

12 構造体

14 ベース材料

16 付加コーティング層

10 18 対生物作用材料層

20 多孔質層

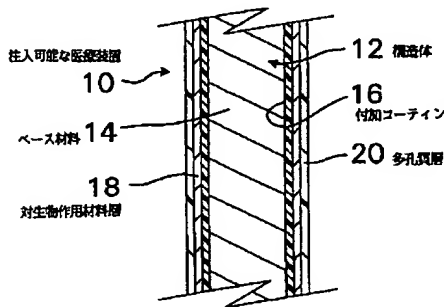
22 第2の対生物作用材料層

24 第2の多孔質材料層

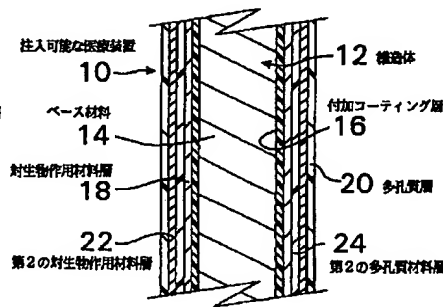
26 コネクタ

\* 28 ホール

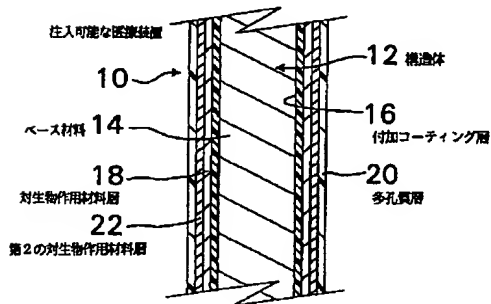
【図1】



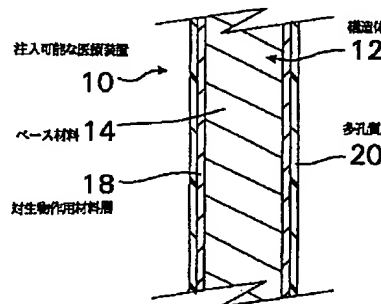
【図2】



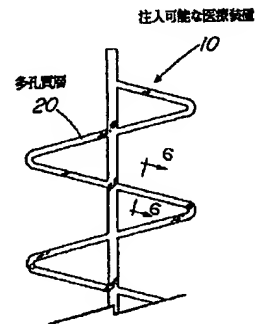
【図3】



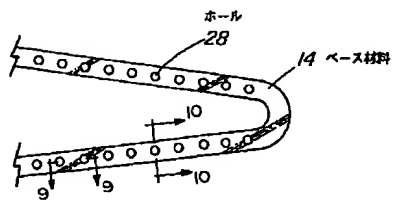
【図4】



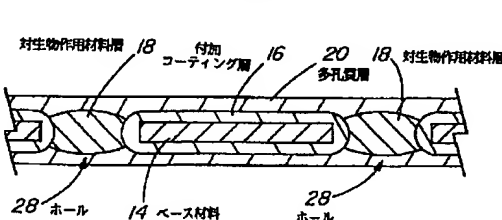
【図7】



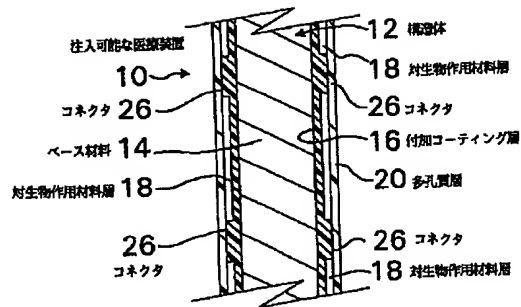
【図8】



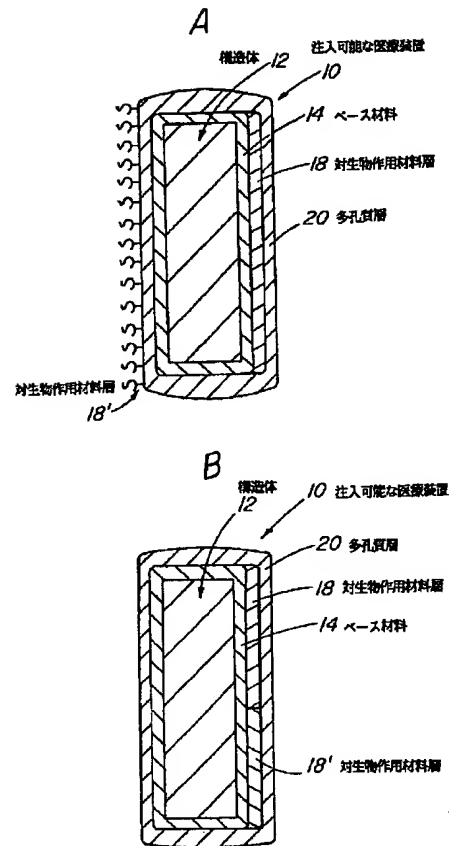
【図9】



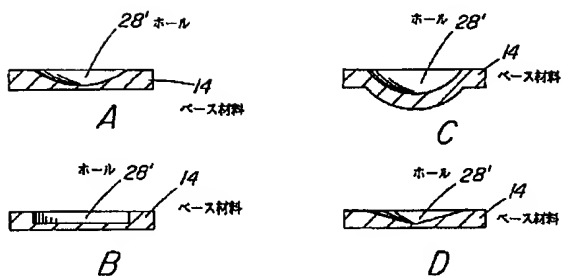
【図5】



【図6】



【図10】



フロントページの続き

(72)発明者 トーマス ジー. コズマ  
アメリカ合衆国 47906 インディアナ  
ウエストラフィエット コートハウス ド  
ライブ 3118 アパートメント 2C

(72)発明者 アンソニィ オー. ラグヘブ  
アメリカ合衆国 47906 インディアナ  
ウエストラフィエット マンチェスタ ス  
トリート 2719

(72)発明者 ウィリアム ディ、ブアーヒース  
アメリカ合衆国 47906 インディアナ  
ウエストラフィエット スイッシャー ロ  
ード 5009

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載  
 【部門区分】第1部門第2区分  
 【発行日】平成15年9月9日(2003.9.9)

【公開番号】特開平9-99056  
 【公開日】平成9年4月15日(1997.4.15)  
 【年通号数】公開特許公報9-991  
 【出願番号】特願平8-168218  
 【国際特許分類第7版】

A61L 31/00  
 A61B 17/00 320  
 A61K 9/00  
 A61M 37/00

【F I】

A61L 31/00 Z  
 A61B 17/00 320  
 A61K 9/00 F  
 A61M 37/00

【手続補正書】  
 【提出日】平成15年6月6日(2003.6.6)  
 【手続補正1】  
 【補正対象書類名】明細書  
 【補正対象項目名】特許請求の範囲  
 【補正方法】変更  
 【補正内容】  
 【特許請求の範囲】

【請求項1】 患者の体内に導入されるベース材料(14)からなる構造体(12)と、前記構造体の少なくとも一部の上に形成される対生物作用材料(18)と、前記対生物作用材料(18)の上に配置される多孔質材料層(20)と、からなり、前記多孔質材料は、対生物作用材料の放出を制御することが可能な厚さと特性を有することを特徴とする注入用医療装置(10)。

【請求項2】 前記多孔質材料は、ポリマー製材料で、無触媒モノポリマー蒸気から重合化された1つあるいは複数の多孔質層(20)からなることを特徴とする請求項1の装置。

【請求項3】 前記多孔質材料は、ポリアミド(polyamide)、バレリン(parylene)のポリマーまたはその派生物、ポリ(エチレン酸化物)(poly(ethylene oxide))、ポリ(エチレングリコール)(poly(ethylene glycol))、ポリ(ポリエチレン酸化物)(poly(propylene oxide))、シリコンベース(silicone)のポリマー、メタン(methane)のポリマー、テトラフルオロエチレン(tetrafluoroethylene)またはテトラメチルディシロキサン(tetramethyldisiloxane)またはホトポリマー可能なモノマーから得られたポリマーからなるグループから選択された材料であることを特徴とする請求項1の装置。

【請求項4】 前記多孔質層(20)の厚さは、約5、

000-250,000オングストロームであることを特徴とする請求項3の装置。

【請求項5】 前記構造体(12)と、対生物作用材料層(18)との間に、コーティング層(16)を有することを特徴とする請求項1の装置。

【請求項6】 前記コーティング層(16)は、前記多孔質層(20)よりも多孔質ではないことを特徴とする請求項5の装置。

【請求項7】 前記多孔質材料は、ポリアミド、バレリンのポリマーまたはその派生物、ポリ(エチレン酸化物)、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(ポリエチレン酸化物)、シリコンベースのポリマー、メタンのポリマー、テトラフルオロエチレンまたはテトラメチルディシロキサンまたはビスフェノールAディグリシデュルエーテルとアクリル酸またはメタクリル酸のモノマーから得られたホトポリマー可能なポリマーからなるグループから選択された材料であり、前記コーティング層(16)の厚さが約50,000-500,000オングストローム厚であることを特徴とする請求項6の装置。

【請求項8】 前記構造体(12)は、脈管ステントであることを特徴とする請求項1の装置。

【請求項9】 前記構造体(12)は、ステント、脈管あるいは他のグラフト、ステントと組み合わせて用いられる脈管あるいは他のグラフト、心臓バルブ、整形外科用装置、医療装置、注入装置あるいは置換装置あるいはその一部あるいはこれらの装置の一部の少なくとも1つとして構成されることを特徴とする請求項1の装置。

【請求項10】 前記ベース材料(14)は、生物学的適応材料であることを特徴とする請求項1の装置。

【請求項11】 前記構造体(12)のベース材料(1

4) は、ステンレス(stainless steel), タンタル(tantalum), チタン(titanium), ニチノール(Nitinol), 金, プラチナ, インコネル(inconel), イリジウム(iridium), 銀, タングステン(tungsten), あるいは他の生物適応金属あるいはこれらの合金, カーボン, 炭素または炭素繊維, セルロースアセテート(cellulose acetate), セルロースニチレート(cellulose nitrate), シリコン, ポリエチレン, テラフタレート(teraphtalate), ポリウレタン, ポリアミド, ポリエステル, ポリオルトエステル(polyorthoester), ポリアンヒドライド(polyanhydride), ポリエーテルスルホン(polyether sulfone), ポリカーボネート(polycarbonate), ポリプロピレン(polypropylene), 高分子重量ポリエチレン, ポリテトラフルオロエチレン(polytetrafluoroethylene), あるいは他の生物適合ポリマー材料, あるいはこれらの混合物あるいはコポリマー(copolymer), ポリラクティック酸(polylactic acid), ポリグリコリック酸(polyglycolic acid)あるいはそのコポリマー, ポリアンヒドライド(polyanhydride), ポリカプロラクトン(polycaprolactone), ポリハイドロキシブチレート(polyhydroxybutyrate)バレレート(valerate)あるいは他の生物劣化型ポリマー, あるいはこれらの混合物あるいはコポリマー, タンパク質, エクストラセルラマトリックス成分(extracellular matrix component), コラーゲン, ヒブリンあるいは他のバイオリジック剤, あるいはそれらの混合物の少なくとも1つを含むことを特徴とする請求項10の装置。

【請求項12】 前記対生物作用材料は、ヘパリン(heparin), 共役ヘパリン(covalent heparin), あるいは他のスロビンインヒビタ(thrombin inhibitor), ヒルディン(hirudin), ヒルログ(hirulog), アルガトロバン(argatroban), D-フェニルアラニル-L-ポリ-L-アルジニルクロロメチルケトン(D-phenylalanyl-L-poly-L-arginylchloromethyl ketone, あるいは他のアンチスロンボジェニック剤(antithrombogenic agent), あるいはそれらの混合物, ウロキナーゼ(urokinase), ステレプトキナーゼ(streptokinase), ティッシュプラズミノゲンアクティビエータ(tissueplasminogen activator), あるいは他のスロンボリティック剤(thrombolytic agent), あるいはそれらの混合物, ヒブリンオリティック剤(fibrinolytic agent), バソスバズムインヒビタ(vasospasm inhibitor), カルシウムチャネルブロッカー(calcium channel blocker), ニトレート(nitrate), ニトリック酸化物(nitric oxide), ニトリック酸化物プロモータ(nitric oxide promoter)あるいは他のバソディレータ(vasodilator), アンティミクロbial剤(antimicrobial agent)あるいは他のアンティバイオティック(antibiotic), アスピリン(aspirin), ティクロピダイン(ticlopidine), グリコブロテイン11b/11aインヒビタ(glycoprotein 11b/11a inhibitor)あるいは他の表面

グリコブロテインレセプタ(surface glycoprotein receptors)のインヒビタ, あるいは他のアンチプレイトレット剤(antiplatelet agent), コルキシシン(colchicine)あるいは他のアンティミトティック(antimitotic), あるいは他のマイクロチューブールインヒビタ(microtubule inhibitor), ディメチルサルフォキシデ(DMSO), レティノイド(retinoid)あるいは他のアンティセクレタリー剤(anti secretory agent), シトカラシン(cytochalasin)あるいは他のアクティンインヒビタ(actin inhibitor), あるいはリモデリングインヒビタ(remodeling inhibitor), デオキシリボヌクレリク酸(deoxyribonucleic acid), アンティセンスヌクレオタイド(antisense nucleotide)あるいは他のモリキュラジェネティックインタベーション剤(agent for molecular genetic intervention), メトトレキサ(methotrexate)あるいは他のアンティメタボライト(antimetabolite)あるいはアンチプロリファラティブ剤(antiproliferative agent), タモキシフェンシトレート(tamoxifen citrate), タクスノール(taxol) (登録商標) あるいはその派生物, あるいは他のアンティキャンサーセモセラニューティック剤(anti-cancer chemotherapeutic agents), デキサメサゾン(dexamethasone), デキサメサゾンソディウムホスファート(dexamethasone sodium phosphate), デキサメサゾンアセテート(dexamethasone acetate)あるいは他のデキサメサゾン派生物(dexamethasone derivative), あるいは他のアンティインフラメトリースteroid(anti-inflammatory steroid)あるいは非ステロイドアンティインフラメトリー剤(non-steroidal antiinflammatory agent), サイクロスポリン(cyclosporin)あるいは他のイムノサプレッシブ剤(immunosuppressive agent), トラビラル(P D C F アンタゴニスト), グロースファクタ(growth factor)あるいはアンティグロースファクタ抗体(anti-growth factor antibody), あるいは他のグロースファクタアンタゴニスト(growth factor antagonist), ドパミン(dopamine), ブロムクリプティンメシレート(bromocriptine mesylate), ペルゴライドメシレート(pergolide mesylate)あるいは他のドパミンアゴニスト(dopamine agonist),  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{132}\text{I}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{99}\text{Tc}$  あるいは他のラディオセラピューティック剤(radiotherapeutic agent), イオデン含有化合物, バリウム含有化合物, 金, タンタル, プラチナ, タングステンあるいは他の放射線透過剤として機能する他の重金属, ペプチド(peptide), プロテイン, エンジミ(enzyme), エクストラセルラマトリックスコンポーネント(extracellular matrix component), セルラーコンポーネント(cellular component)あるいは他の生物ロジック剤, カプトプリ(captopril), エナラプリ(enalapril)あるいは他のアンジオテンシン変換エジム(angiotensin converting enzyme) (ACE) インヒビタ(inhibitor), アスコビク酸(ascorbic acid),

アルファトコフェロール(alpha tocopherol), スーパーオキシジスムターゼ(superoxide dismutase), ディフェロキサミン(deferoxamine), 21-アミノステロイド(ラサロイド)(21-aminosteroid(lasaroid))あるいは他の自由ラディカル<sup>14</sup>C-, <sup>3</sup>H-, <sup>131</sup>I-, <sup>32</sup>P-あるいは<sup>35</sup>S-放射線同位元素形態あるいは前述の他の放射線同位元素, エストロゲンあるいは他のセックスホルモン, A Z Tあるいは他のアンチポリマーラーゼ(antipolymerases), アシクリバー(acyclovir), ファシリクロバー(famciclovir), リマンタジンハイドロクロライド(rimantadine hydrochloride), ガンシクロヴィアナトリウム(ganciclovir sodium)あるいは他のアンチヴィラル剤(antiviral agents), 5-アミノレボリッ酸(5-aminolevulinic acid), メターテトラヒドロキシフェニルクロリン(meta-tetrahydroxyphenylchlorin), ヘキサデカフルオロ鉛フタロシナニン(hexadecafluoro zinc phthalocyanine), テトラメチルヘマトロフィリン(tetramethyl hematoporphyrin), ロダミン(rhodamine) 123あるいは他のフォトダイナミックセラピー剤(photodynamic therapy), シュードモナスアウルゲジノサエキシトニンA(Pseudomonas aeruginosa exotoxin A)に対するIgG2カッパ抗体およびA431エピデモイドカルシノマセル(epidermoid carcinoma cells)との反応するIgG2カッパ抗体, サボリンと共役ノドレネジックエンジミドバミンベーターハイドロキシラーゼ(noradrenergic enzyme dopamine beta-hydroxylase)に対するモノクロナル抗体あるいは他の抗体ターゲットセラピー剤, ジェンセラピー剤(gene therapy agents), エナラビル(enalapril)と他のブルドラグ(prodrugs), あるいはこれらのいずれかの混合物の少なくとも1つを含むことを特徴とする請求項1の装置。

【請求項13】 前記対生物作用材料層(18)は、構造体(12)の全表面積のcm<sup>2</sup>当たり1-4mgの対生物作用材料を含むことを特徴とする請求項1の装置。

【請求項14】 異なる対生物作用材料が構造体(12)の異なる表面に配置されることを特徴とする請求項1の装置。

【請求項15】 対生物作用材料が構造体(12)の1つの表面上に配置され、多孔質層(20)が、構造体(12)の1つの表面上の対生物作用材料(18)の上と、構造体(12)の対生物作用材料の存在しない表面上に配置され、第2の対生物作用材料が多孔質層(20)の上に配置され、構造体(12)の最外側層を形成することを特徴とする請求項1の装置。

【請求項16】 異なる第3の生物反応性材料が、構造体(12)の生物反応性材料のない場所に配置され、前記多孔質層(20)が、前記第1と第3の対生物作用材料の上に形成され前記最外側層を形成する第2の対生物作用材料層が、多孔質層(20)と共役ヘパリン結合をすることを特徴とする請求項15の装置。

【請求項17】 前記構造体(12)は、前記構造体(12)の1つの表面上に単一の対生物作用材料かあるいは構造体(12)の異なる表面上の異なる生物反応性材料のいずれかを有し、前記対生物作用材料上に多孔質層(20)を有し、前記第2の対生物作用材料が多孔質層(20)の上の最外側層を形成することを特徴とする請求項1の装置。

【請求項18】 複数の異なる対生物作用材料が、前記構造体(12)の異なる表面上に配置され、ただし、同一の対生物作用材料は、同一層内の構造体(12)の異なる表面上には配置されず、最外側層は、多孔質層あるいは対生物作用材料層のいずれかであることを特徴とする請求項1の装置。

【請求項19】 前記対生物作用材料(18)は、構造体(12)の前記1つの表面上にある幾何学模様で配置されることを特徴とする請求項1の装置。

【請求項20】 前記装置は、ステントであり、前記対生物作用材料(18)は、ステントの1つの表面上に不連続形態でもって配置されることを特徴とする請求項19の装置。

【請求項21】 前記対生物作用材料(18)は、前記ステントの1つの表面上に平行なラインでもって配置され、前記対生物作用材料は、ステントの先端部には配置されないことを特徴とする請求項20の装置。

【請求項22】 2種類以上の異なる対生物作用材料(18)が、構造体(12)の1つの表面上に配置されることを特徴とする請求項1の装置。

【請求項23】 2種類以上の対生物作用材料(18)が、構造体(12)の1つの表面の隣接する領域に配置されることを特徴とする請求項22の装置。

【請求項24】 少なくとも1つの多孔質層(20)を構造体(12)のベース材料(14)に固定するコネクタ(26)をさらに有することを特徴とする請求項1の装置。

【請求項25】 注入可能な脈管装置において、(A)患者の脈管系に導入可能な生物適応型金属からなるステント構造体と、(B)前記ステント構造体の1つの表面上に配置される、少なくとも1つの対生物作用材料と、(C)前記対生物作用材料と対生物作用材料のないステント表面上に形成される多孔質層と、前記多孔質層は、対生物作用材料を制御しながら放出可能な充分な厚さを有する、少なくとも約5,000オングストロームの厚さであることを特徴とする注入可能な脈管装置。

【請求項26】 注入可能な脈管装置において、(A)患者の脈管系に導入可能な生物適応型金属からなるステント構造体と、(B)前記ステント構造体の1つの表面上に配置される、少なくとも1つの対生物作用材料と、(C)前記対生物作用材料と対生物作用材料のないステント表面上に形成される多孔質層と、前記多孔質層は、対生物作用材料を制御しながら放出可能な充分な厚さを

有する、少なくとも約5,000オングストロームの厚さであることを特徴とする注入可能な脈管装置。

【請求項27】 注入用医療装置において、患者の体内に導入される構造体を有し、この構造体は、ベース材料を含み、前記ベース材料は、ベース材料の表面上に開口を有し、前記開口内に少なくとも1つの対生物作用材料

を含み、少なくとも1つの多孔質層が前記対生物作用材料と前記ベース材料層上に形成され、前記多孔質層は、ポリマーを有し対生物作用材料を制御しながら放出できるような充分な厚さを有することを特徴とする挿入医療装置。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**